

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Gabapentin Glenmark 100 mg tvrdé kapsuly
Gabapentin Glenmark 300 mg tvrdé kapsuly
Gabapentin Glenmark 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.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá 100 mg tvrdá kapsula obsahuje 6,5 mg laktózy (ako monohydrát).
Každá 300 mg tvrdá kapsula obsahuje 19,50 mg laktózy (ako monohydrát).
Každá 400 mg tvrdá kapsula obsahuje 26 mg laktózy (ako monohydrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

Gabapentin Glenmark 100 mg: Tvrdé želatínové kapsuly veľkosti 3 s bielym nepriehľadným viečkom a bielym nepriehľadným telom, na viečku potlačené čiernym atramentom logom Glenmarku „G“ a 456 na tele kapsuly, obsahujúce biely alebo takmer biely prášok.

Gabapentin Glenmark 300 mg: Tvrdé želatínové kapsuly veľkosti 1 s bledo-žltým až žltým viečkom a s bledo-žltým až žltým telom, na viečku potlačené čiernym atramentom logom Glenmarku „G“ a 457 na tele kapsuly, obsahujúce biely alebo takmer biely prášok.

Gabapentin Glenmark 400 mg: Tvrdé želatínové kapsuly veľkosti 0 s bledo-oranžovým až oranžovým viečkom a bledo-oranžovým až oranžovým telom, na viečku potlačené čiernym atramentom logom Glenmarku „G“ a 458 na tele kapsuly, obsahujúce biely alebo takmer biely prášok.

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 neuropatia 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 dospelievajúcich 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

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

Dospelí a dospelievajúci:

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.

Pediatrická populácia (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 neuropatia 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 ľudia (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 dávkovania. 100 mg kapsuly gabapentínu sa môžu používať podľa odporúčaného dávkovania pre pacientov s renálnou insuficienciou.

Tabuľka 2	
Dávkovanie gabapentínu u dospelých v závislosti od renálnych funkcií	
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 3 dávok. Znížené dávky sú určené pre pacientov s poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 79 ml/min).

^b Dávka 150 mg denne sa podáva ako 300 mg každý druhý deň.

^c U pacientov s klírensom kreatinínu < 15 ml/min sa denná dávka musí znížiť úmerne ku klírensu 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 poruchou funkcie obličiek sa má udržiavacia dávka gabapentínu 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 perorálne použitie.

Gabapentín sa môže podávať s jedlom alebo nezávisle od jedla a má sa prehltnúť celý a zapíť 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), toxickéj epidermálnej nekrolýzy (TEN) a liekovej vyrážky s eozinofíliou 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. Prejavy a príznaky u hlásených prípadov zahŕňali dyspnoe, opuch pier, krku a jazyka a hypotenziu vyžadujúce si akútnu liečbu. V prípade výskytu prejavov 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 boli hlásené u pacientov liečených antiepileptikami pri niekoľkých indikáciách. Meta-analýza randomizovaných placebom kontrolovaných klinických skúšaní antiepileptík tiež ukázala malé zvýšené riziko samovražedných myšlienok a správania. Mechanizmus tohto rizika nie je známy.

U pacientov liečených gabapentínom sa po uvedení lieku na trh pozorovali samovražedné myšlienky a správanie (pozri časť 4.8).

Pacientov (a opatrovateľov pacientov) informujte, aby pri prvých prejavoch samovražedných myšlienok alebo správania ihneď vyhľadali lekársku pomoc. Pacienti sa majú sledovať kvôli prejavom samovražedných myšlienok a správania a má sa u nich zvážiť vhodná liečba. Ak sa objavia samovražedné myšlienky alebo správanie zvážte prerušenie 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, náhle vysadenie antikonvulzív môže u pacientov s epilepsiou 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, 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.

S liečbou gabapentínom sú spojené reakcie ako závraty a ospalosť, ktoré môžu zvýšiť u starších pacientov výskyt náhodných zranení (pádov). V post-marketingových štúdiách sa zaznamenali

prejavy zmätenosti, straty vedomia a mentálne postihnutie. Pacienti by mali byť preto poučení o zvýšenej opatrnosti, kým sa neoboznámia s možnými účinkami lieku.

Súbežné užívanie s opioidmi a inými látkami utlmujúcimi centrálny nervový systém (CNS)
Pacientov, u ktorých sa vyžaduje súbežná liečba látkami utlmujúcimi centrálny nervový systém (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 opioidov sa má náležite znížiť. (Pozri časť 4.5).

Pri súbežnom predpisovaní gabapentínu s opioidmi sa odporúča opatrnosť kvôli riziku útlu CNS. V populačnej, observačnej, vnorenej štúdii 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 [aOR], 1,49 [95 % CI, 1,18 až 1,88, $p < 0,001$]).

Respiračná depresia

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

Starší ľudia (vo veku nad 65 rokov)

U pacientov vo veku od 65 rokov neboli vykonané žiadne systematické štúdie s gabapentínom. V jednej dvojito-zaslepanej štúdii u pacientov s neuropatickou bolesťou sa somnolencia, periférny edém a asténia vyskytli 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 opatnosťou. Pred predpísaním gabapentínu sa má u pacienta starostlivo posúdiť riziko nesprávneho užívania, zneužívania alebo závislosti. U pacientov liečených gabapentínom sa majú sledovať príznaky nesprávneho užívania, zneužívania alebo závislosti od gabapentínu, ako je rozvoj tolerancie, zvyšovanie dávky a správanie vedúce k užitiu lieku.

Abstinenčné príznaky

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

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.

Každá tvrdá kapsula Gabapentinu Glenmark obsahuje laktózu.

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Existujú spontánne hlásenia a hlásenia v literatúre týkajúce sa prípadov útlmu dýchania, sedácie a smrti súvisiacej s gabapentínom pri súbežnom užívaní s látkami ovplyvňujúcimi centrálny nervový systém, vrátane opioidov. V niektorých z týchto hlásení to autori považujú za osobitnú obavu pri kombinácii gabapentínu a opioidov, najmä u oslabených pacientov, starších pacientov, pacientov so závažným respiračným ochorením, pacientov pravidelne užívajúcich väčšie množstvo liekov, pacientov zneužívajúcich návykové látky.

Keď sa v štúdiu 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.

Farmakokinetika gabapentínu v rovnovážnom stave je u zdravých jedincov podobná ako u pacientov epileptikov užívajúcich tieto antiepileptiká.

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

Súbežné podávanie gabapentínu s antacidami obsahujúcimi alumínium a magnézium 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, pozorovaný pri súbežnom podávaní s cimetidínom, má klinický význam.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Riziko spojené s epilepsiou a antiepileptikami (AE) vo všeobecnosti

Ženám vo fertilnom veku a najmä ženám, ktoré plánujú otehotnieť a ženám, ktoré sú tehotné, sa má poskytnúť odborné poradenstvo týkajúce sa potenciálnych rizík pre plod spôsobených záchvatmi aj antiepileptickou liečbou. Potreba liečby AE sa má prehodnotiť, keď žena plánuje otehotnieť. U žien liečených kvôli epilepsii sa treba vyhnúť náhlemu prerušeniu liečby AE, pretože to môže viesť k relapsu záchvatov, ktoré môžu mať závažné následky pre ženu aj plod. Ak je to možné, je potrebné uprednostniť monoterapiu, pretože súbežná liečba viacerými AE môže byť spojená s vyšším rizikom vrodených malformácií ako monoterapia, v závislosti od príslušných antiepileptík.

Riziko spojené s gabapentínom

Gabapentín prechádza ľudskou placentou.

Údaje zo severskej observačnej štúdie s viac ako 1 700 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, lamotrigín a pregabalínu alebo lamotrigín. 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).

Ak je to klinicky potrebné, gabapentín sa môže užívať počas prvého trimestra gravidity.

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. 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 alebo stredne ťažkého 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 ($< 1/10\,000$). 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.

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie lieku
Infekcie a nákazy	
Veľmi časté	vírusové infekcie
Časté	pneumónia, respiračné infekcie, infekcia močového traktu, infekcia, zápal stredného ucha
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Časté	leukopénia
Neznáme	<i>trombocytopenia</i>
Poruchy imunitného systému	
Zriedkavé	alergické reakcie (napr. urtikária)
Neznáme	<i>syndróm precitlivenosti (systémová reakcia s rozmanitými prejavmi, ktoré môžu zahŕňať horúčku, vyrážku, hepatitídu, lymfadenopatiu, eozinofíliu a niekedy iné známky a príznaky), anafylaxia (pozri časť 4.4)</i>
Poruchy metabolizmu a výživy	
Časté	anorexia, zvýšená chuť do jedla
Menej časté	hyperglykémia (najčastejšie sa pozorovala u pacientov s diabetom mellitus)
Zriedkavé	hypoglykémia (najčastejšie sa pozorovala u pacientov s diabetom mellitus)
Neznáme	<i>hyponatriémia</i>
Psychické poruchy	
Časté	nepriateľstvo, zmätenosť a emočná labilita, depresia, úzkosť, nervozita, abnormálne myslenie
Menej časté	podráždenosť
Neznáme	<i>halucinácie, samovražedné predstavy, závislosť od liekov</i>
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté	somnolencia, závraty, ataxia
Časté	kŕče, hyperkinéza, dyzartria, amnézia, 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>ostatné poruchy hybnosti (napr. choreoatetóza, dyskínéza, dystónia)</i>
Poruchy oka	
Časté	poruchy videnia ako amblyopia, diplopia
Poruchy ucha a labyrintu	
Časté	vertigo
Neznáme	<i>tinnitus</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, nádcha
Zriedkavé	respiračná depresia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Časté	vracanie, nauzea, stomatologické poruchy, gingivitída, hnačka, bolesť brucha, dyspepsia, zápcha, sucho v ústach alebo hrdle, flatulencia

Menej časté	dysfágia
Neznáme	pankreatitída
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Neznáme	hepatitída, žltáčka
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Časté	opuch tváre, purpura, najčastejšie popisovaná ako modrina po telesnom poranení, vyrážka, pruritus, akné
Neznáme	Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, lieková vyrážka s eozinofiliou a systémovými príznakmi (pozri časť 4.4), multiformný erytém, angioedém, alopecia
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Časté	artralgia, myalgia, bolesť chrbta, záškľby
Neznáme	rabdomyolýza, myoklónia
Poruchy obličiek a močových ciest	
Neznáme	akútne renálne zlyhanie, 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	reakcie po vysadení lieku*, 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, prírastok na hmotnosti
Menej časté	zvýšené hodnoty pečeneových testov SGOT (AST), SGPT (ALT) a bilirubínu
Neznáme	zvýšenie hladiny kreatinínfosfatázy v krvi
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	
Časté	úraz, zlomeniny, odreniny
Neznáme	pád

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

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

U pacientov na hemodialýze kvôli poslednému štádiu renálneho zlyhávania bola hlásená myopatia so zvýšenými hladinami kreatinínkinázy.

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii 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.

Predávkovania gabapentínom, zvlášť v kombinácii s inými antidepresívami CNS, môžu mať za následok kómu.

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Gabapentinoidy, 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 žiadny iný cieľ 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 je neznámy.

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 placebom. 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 (≥ 50 % zlepšenie) podľa liečby a veku populácie MITT*			
veková kategória	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-zaslepanej 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 kapsuly 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
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)	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)
$AUC_{(0-8)}$ ($\mu\text{g.h/ml}$)	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 potrebný na dosiahnutie $C_{\max}$

$T_{1/2}$ = 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 vylúčené 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 pečenejších oxidáz zmiešaných funkcií zodpovedných za metabolizmus liekov.

Eliminácia

Gabapentín sa vylučuje 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 poruchou funkcie 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.

Vo farmakokinetickej štúdii u 24 zdravých pediatrických jedincov vo veku od 1 mesiaca až 48 mesiacov, sa pozorovala nižšia expozícia približne o 30 % (AUC), nižšia $C_{\max}$ 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_r a $T_{1/2}$) 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 incidence pankreatického tumoru acinárnych 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 tumory acinárnych buniek 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 tumorov acinárnych buniek 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 a cicavčiami bunkami. Gabapentín *in vitro* alebo *in vivo* neindukoval štrukturálne chromozomálne aberácie v cicavčích bunkách a neindukoval tvorbu mikronukleov v kostnej dreni škrečkov.

Porucha 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/m² povrchu tela).

Teratogenéza

Gabapentín nezvyšoval incidenciu malformácií v porovnaní s kontrolnými skupinami u potomkov myší, 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/m²).

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 500, 1 000 alebo 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.

Žiadne účinky sa nepozorovali u gravidných myší po podaní 500 mg/kg/deň (približne ½ dennej dávky pre človeka vyjadrenej v mg/m²).

Zvýšený výskyt hydrourétru 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/m².

V teratologickej štúdiu s králikmi sa pozoroval zvýšený výskyt postimplantačných fetálnych odumretí po podaní dávok 60, 300 a 1 500 mg/kg/deň počas organogenézy. Tieto dávky tvoria približne ¼ až 8-násobok 3 600 mg dennej dávky pre človeka vyjadrenej v mg/m².

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Každá kapsula obsahuje nasledujúce pomocné látky:

Obsah kapsuly:

monohydrát laktózy
kukuričný škrob
mastenec

Obal kapsuly:

100 mg tvrdá kapsula:
želatína
oxid titaničitý (E171)
laurylsíran sodný

300 mg tvrdá kapsula:
želatína
oxid titaničitý (E171)
laurylsíran sodný
žltý oxid železitý (E172)

400 mg tvrdá kapsula:
želatína
oxid titaničitý (E171)
laurylsíran sodný
žltý oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)

Tlačiarenská farba:

šelak

čierny oxid železitý (E172)

6.2 Inkompability

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Číry PVC/PVdC-Alu blister: 1, 10, 30, 45, 50, 60, 84, 90, 100, 120, 180 a 200 kapsúl.

100 mg: Biela nepriehľadná HDPE fľaša s bielym nepriehľadným polypropylénovým závitovým uzáverom a tepelným tesnením: 20, 50, 100, 200, 200 (multibalenie obsahujúce 2 fľaše so 100 kapsulami), 300, 500 a 1 000 kapsúl.

300 mg: Biela nepriehľadná HDPE fľaša s bielym nepriehľadným polypropylénovým závitovým uzáverom a tepelným tesnením: 50, 100, 200, 200 (multibalenie obsahujúce 2 fľaše so 100 kapsulami), 300, 500 a 1 000 kapsúl.

400 mg: Biela nepriehľadná HDPE fľaša s bielym nepriehľadným polypropylénovým závitovým uzáverom a tepelným tesnením: 50, 100, 200, 200 (multibalenie obsahujúce 2 fľaše so 100 kapsulami), 300, 500 a 1 000 kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o., Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4, Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Gabapentin Glenmark 100 mg tvrdé kapsuly: 21/0143/21-S
Gabapentin Glenmark 300 mg tvrdé kapsuly: 21/0144/21-S
Gabapentin Glenmark 400 mg tvrdé kapsuly: 21/0145/21-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. mája 2021

Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. decembra 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2025