

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Gasenlan 300 mg tvrdé kapsuly

Gasenlan 400 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Gasenlan 300 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 300 mg gabapentínu.

Gasenlan 400 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 400 mg gabapentínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Kapsula, tvrdá

Gasenlan 300 mg tvrdé kapsuly

Žlté nepriehľadné tvrdé želatínové kapsuly veľkosti „1“ s potlačou modrým atramentom „LL“ na uzávere a „300“ na tele, naplnené bielym až sivobielym granulovaným práškom.

Dĺžka (mm): $19,30 \pm 0,40$

Gasenlan 400 mg tvrdé kapsuly

Oranžové nepriehľadné tvrdé želatínové kapsuly veľkosti „0“ s potlačou modrým atramentom „LL“ na uzávere a „400“ na tele, naplnené bielym až sivobielym granulovaným práškom.

Dĺžka (mm): $21,40 \pm 0,40$

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Epilepsia

Gasenlan 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).

Gasenlan 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

Gasenlan je indikovaný dospelým na liečbu periférnej neuropatickej bolesti, akou 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 jedenkrát denne	300 mg dvakrát denne	300 mg trikrát denne

Epilepsia

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

Dospelí a dospievajúci:

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

Deti vo veku od 6 rokov:

Začiatková dávka má byť v rozmedzí od 10 do 15 mg/kg/deň a účinná dávka sa dosiahne titráciou dávky smerom nahor počas približne troch dní. Účinná dávka gabapentínu u detí vo veku od 6 rokov je 25 až 35 mg/kg/deň. Dávky do 50 mg/kg/deň boli dobre znášané v 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 antiepileptikami bez obavy, že dôjde k zmene plazmatických koncentrácií gabapentínu alebo sérových koncentrácií iných antiepileptík.

Periférna neuropatická bolesť

Dospelí

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

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

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 sily 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. Tvrdé kapsuly obsahujúce 100 mg gabapentínu sa môžu používať, 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)
300 mg jedenkrát denne	300 mg dvakrát denne
≥ 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 dávok. Znížené dávky sú určené pre pacientov s poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 79 ml/min).

^b Podávanie ako 300 mg každý druhý deň.

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

Hemodialýza

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

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.

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 eozinofiliou a systémovými symptómami (*drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné. Pri predpisovaní majú byť pacienti upozorení na prejavy a príznaky a treba u nich starostlivo sledovať prípadné kožné reakcie. Ak sa objavia 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).

Samovražedné myšlienky a správanie

Pri liečbe antiepileptikami v niekoľkých indikáciách boli u pacientov hlásené samovražedné myšlienky a správanie. Metaanalýza randomizovaných placebom kontrolovaných štúdií s antiepileptikami tiež ukázala malé zvýšenie rizika samovražedných 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 samovražedných 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 u ostatných antiepileptík, 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 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.

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

Súbežné užívanie s opioidmi a inými látkami tlmiacimi CNS

Pacienti, u ktorých je potrebná súbežná liečba s látkami tlmiacimi centrálny nervový systém (CNS), vrátane opioidov, majú byť pozorne sledovaní kvôli prejavom útlmu 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 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 % CI, 1,18 až 1,88, $p < 0,001$]).

Respiračná depresia

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

Starší (vo veku nad 65 rokov)

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

Pediatrická populácia

Účinok dlhodobej (dlhšej ako 36 mesiacov) liečby gabapentínom na schopnosť učiť sa, inteligenciu a vývoj detí a dospievajúcich 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 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 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 malátnosť. 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 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.

Sodík

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

4.5 Liekové a iné interakcie

V spontánných hláseniach a v literatúre sa udáva výskyt útlmu dýchania, sedácie a smrti súvisiacich s užívaním gabapentínu pri súbežnom podávaní s látkami tlmiacimi CNS vrátane opioidov. V niektorých hlásených prípadoch autori považovali kombináciu gabapentínu s opioidmi za zvlášť nebezpečnú u chorých pacientov, u starších pacientov, u pacientov so závažným základným respiračným ochorením, s polyfarmáciou a u pacientov s poruchami zneužívania návykových látok.

V štúdiu u zdravých dobrovoľníkov ($n = 12$) sa zistilo, že keď sa 2 hodiny pred podaním 600 mg kapsuly gabapentínu podala 60 mg kapsula s riadeným uvoľňovaním 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 útlmu CNS, akými sú somnolencia, sedácia a útlm dýchania, a dávka gabapentínu alebo opioidu sa má náležite znížiť.

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

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

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 relapsu záchvatov, ktoré môžu mať vážne následky pre matku aj dieťa. Vždy, keď je to možné, má sa uprednostniť monoterapia, pretože súbežná liečba viacerými antiepileptikami môže byť spojená s vyšším rizikom vrodených malformácií ako monoterapia, v závislosti od použitých antiepileptík.

Riziko spojené s gabapentínom

Gabapentín prechádza ľudskou placentou.

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

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

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

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

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

Dojčenie

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

Fertilita

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

4.7 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, mohli by vystaviť nebezpečenstvu pacientov vedúcich vozidlá alebo obsluhujúcich stroje. Toto upozornenie platí hlavne na začiatku liečby a po zvýšení dávky.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce 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 ($< 1/10\,000$) a neznáme (nie je možné odhadnúť z dostupných údajov). Ak bola v klinických štúdiách nežiaduca reakcia zaznamenaná s rôznou frekvenciou výskytu, bola jej priradená najvyššia hlásená frekvencia.

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

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
<i>Infekcie a nákazy</i>	Veľmi časté	vírusová infekcia
	Časté	pneumónia, infekcia dýchacích ciest, infekcia močových ciest, infekcia, zápal stredného ucha
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>	Časté	leukopénia
	Neznáme	trombocytopenia
<i>Poruchy imunitného systému</i>	Menej časté	alergické reakcie (napr. urtikária)
	Neznáme	syndróm precitlivenosti (systémová reakcia s rozmanitými prejavmi, ktoré môžu zahŕňať horúčku, vyrážku, hepatitídu, lymfadenopatiu, eozinofíliu a niekedy aj iné prejavy a príznaky), anafylaxia (pozri časť 4.4)
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	Časté	anorexia, zvýšená chuť do jedla
	Menej časté	hyperglykémia (najčastejšie pozorovaná u pacientov s diabetom)
	Zriedkavé	hypoglykémia (najčastejšie pozorovaná u pacientov s diabetom)
	Neznáme	hyponatriémia
<i>Psychické poruchy</i>	Časté	nepriateľstvo, zmätenosť a emočná labilita, depresia, úzkosť, nervozita, abnormálne myslenie
	Menej časté	agitovanosť
	Neznáme	samovražedné myšlienky, halucinácie, lieková závislosť

<i>Poruchy nervového systému</i>	Veľmi časté	somnolencia, závraty, ataxia
	Časté	kŕče, hyperkinézy, dyzartria, amnézia, tremor, nespavosť, bolesť hlavy, pocity ako parestézia, hypostézia, abnormálna koordinácia, nystagmus, zosilnené, oslabené alebo chýbajúce reflexy
	Menej časté	hypokinéza, mentálne postihnutie
	Zriedkavé	strata vedomia
	Neznáme	ostatné poruchy hybnosti (napr. choreoatetóza, dyskinéza, dystónia)
<i>Poruchy oka</i>	Časté	poruchy videnia, ako napríklad amblyopia, diplopia
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	Časté	vertigo
	Neznáme	tinitus
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>	Menej časté	palpitácie
<i>Poruchy ciev</i>	Časté	hypertenzia, vazodilatácia
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	Časté	dyspnoe, bronchitída, faryngitída, kašeľ, rinitída
	Zriedkavé	respiračná depresia
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	Časté	vracanie, nauzea, stomatologické poruchy, gingivitída, hnačka, bolesť brucha, dyspepsia, zápcha, suchosť v ústach alebo v hrdle, flatulencia
	Menej časté	dysfágia
	Neznáme	pankreatitída
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>	Neznáme	hepatitída, žltáčka
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	Časté	edém tváre, purpura najčastejšie opisovaná ako krvné podliatiny spôsobené telesným zranením, vyrážka, pruritus, akné
	Neznáme	Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, angioedém, multiformný erytém, alopecia, liekom vyvolaná vyrážka s eozinofiliou a systémovými príznakmi (pozri časť 4.4)
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	Časté	artralgia, myalgia, bolesť chrbta, záškľby
	Neznáme	rabdomyolýza, myoklónia
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>	Neznáme	akútne zlyhanie obličiek, inkontinencia
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>	Časté	impotencia
	Neznáme	hypertrofia prsníkov, gynekomastia, sexuálna dysfunkcia (zahŕňajúca zmeny libida, poruchy ejakulácie a anorgazmu)
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	Veľmi časté	únava, horúčka
	Časté	periférny edém, porucha chôdze, asténia, bolesť, malátnosť, syndróm podobný chrípke
	Menej časté	generalizovaný edém
	Neznáme	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</i>	Časté	znížený počet bielych krviniek, prírastok telesnej hmotnosti
	Menej časté	zvýšené hodnoty funkčných pečeňových testov AST, ALT a bilirubínu
	Neznáme	zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi
<i>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</i>	Časté	náhodné zranenie, zlomenina, odreniny
	Menej časté	pády

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

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

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

Infekcie dýchacích ciest, zápal stredného ucha, kŕče a bronchitída boli hlásené iba v klinických štúdiách u detí. V klinických štúdiách u detí bolo okrem toho hlásené agresívne správanie a hyperkinézy.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

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

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

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: 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 GABAA ani k receptoru GABAB, ani nemení metabolizmus GABA. Neviaže sa na receptory iných neurotransmiterov v mozgu ani neinteraguje so sodíkovými kanálmi. Gabapentín sa s vysokou afinitou viaže na $\alpha 2\delta$ (alfa-2-delta) podjednotku 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

neurotransmitterov 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 placebo. Dodatočná *post-hoc* analýza pacientov, ktorí odpovedali na liečbu, neodhalila štatisticky významný vplyv veku, či už ako kontinuálnej, alebo dichotomickej premennej (tvorenej vekovými skupinami 3 – 5 rokov a 6 – 12 rokov). Údaje z tejto dodatočnej *post-hoc* analýzy sú zhrnuté v nasledujúcej tabuľke:

Odpoveď (≥ 50 % zlepšenie) podľa liečby a veku populácie MITT*			
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

* Populácia s modifikovaným zámerom liečiť (modified intent to treat, MITT) bola definovaná ako všetci pacienti randomizovaní na liečbu v štúdiu, ktorí tiež mali k dispozícii hodnotiteľné denníky záchvatov za obdobie 28 dní počas oboch fáz, východiskovej „baseline“ fázy a dvojito-zaslepanej fázy.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

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

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

Tabuľka 3.

SÚHRN PRIEMERNÝCH HODNÔT (% CV) FARMAKOKINETICKÝCH PARAMETROV GABAPENTÍNU V ROVNOVÁŽNOM STAVE PO DÁVKE PODÁVANEJ KAŽDÝCH OSEM HODÍN						
Farmakokinetický parameter	300 mg (N = 7)		400 mg (N = 14)		800 mg (N = 14)	
	Priemer	% CV	Priemer	% CV	Priemer	% CV
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	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 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 = 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 farmakokinetike štúdiu u 24 zdravých pediatrických osôb vo veku od 1 mesiaca do 48 mesiacov sa zistila približne o 30 % nižšia expozícia (AUC), nižšia $C_{\max}$ a vyšší klírens normalizovaný na telesnú hmotnosť v porovnaní s dostupnými údajmi získanými u detí starších ako 5 rokov.

Linearita/nelinearita

Biologická dostupnosť gabapentínu (podiel absorbovanej 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.

Reprodukcia

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

Teratogenéza

Gabapentín 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/m²).

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/m².

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly: Predželatinovaný škrob (kukuričný)

Manitol

Mastenec

Obal kapsuly: *Gasenlan 300 mg tvrdé kapsuly:*

Oxid titaničitý (E171)

Želatína

Laurylsíran sodný

Žltý oxid železitý (E172)

Modrý atrament

Gasenlan 400 mg tvrdé kapsuly:

Oxid titaničitý (E171)

Želatína
Laurylsíran sodný
Červený oxid železitý (E172)
Žltý oxid železitý (E172)
Modrý atrament

Modrý atrament:
Šelak
Dehydrovaný alkohol
Izopropylalkohol
Butylalkohol
Propylénglykol
Koncentrovaný roztok amónia
Hliníkový lak (E 132)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Tvrdé kapsuly sú dostupné v HDPE fľašiach a v PVC/PVDC blistri s hladkou hliníkovou fóliou.
Blistre v baleniach po 50, 100 alebo 200 tvrdých kapsúl.
HDPE fľaše po 30, 90, 100, 500 alebo 1 000 tvrdých kapsúl s bielym nepriehľadným polypropylénovým detským bezpečnostným uzáverom.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

G.L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
8502 Lannach
Rakúsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Gasenlan 300 mg tvrdé kapsuly: 21/0410/25-S
Gasenlan 400 mg tvrdé kapsuly: 21/0411/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Schválený text k rozhodnutiu o registrácii, ev. č.: 2023/03917-REG, 2023/03918-REG

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2025