

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Gabapentin Vippharm 100 mg tvrdé kapsuly

Gabapentin Vippharm 300 mg tvrdé kapsuly

Gabapentin Vippharm 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

Gabapentin Vippharm 100 mg tvrdé kapsuly obsahujúce biely až takmer kryštalický prášok majú na bielej čiapočke vytlačené 'D' a na bielom tele '02'.

Gabapentin Vippharm 300 mg tvrdé kapsuly obsahujúce biely až takmer kryštalický prášok majú na žltej čiapočke vytlačené 'D' a na žltom tele '03'.

Gabapentin Vippharm 400 mg tvrdé kapsuly obsahujúce biely až takmer kryštalický prášok majú na oranžovej čiapočke vytlačené 'D' a na oranžovom tele '04'.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Epilepsia

Gabapentin Vippharm 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).

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

Liečba periférnej neuropatickej bolesti

Gabapentin Vippharm 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 dospievajúcich vo veku od 12 rokov. Pokyny na dávkovanie pre deti do 12 rokov sú uvedené nižšie v tejto časti pod samostatným nadpisom.

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 dospievajúci

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

Deti vo veku od 6 rokov

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

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

Periférna neuropatická bolesť

Dospelí

Liečba sa môže začať titráciou dávky, ako je uvedené v Tabuľke 1. Alebo je úvodná dávka 900 mg/deň, ktorá sa podáva rozdelená do troch rovnakých dávok. V závislosti od odpovede a znášanlivosti individuálneho pacienta sa potom dávka môže ďalej zvyšovať každý 2. – 3. deň o prídavok 300 mg/deň až na maximálnu dávku 3 600 mg/deň. Pre jednotlivých pacientov môže byť vhodná pomalšia titrácia dávky gabapentínu. Najkratší čas na dosiahnutie dávky 1 800 mg/deň je jeden týždeň, na dosiahnutie 2 400 mg/deň sú to celkovo 2 týždne a na dosiahnutie 3 600 mg/deň sú to celkovo 3 týždne.

Účinnosť a bezpečnosť liečby periférnej neuropatickej bolesti, ako je bolestivá diabetická 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 pacienti (vo veku nad 65 rokov)

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

Porucha funkcie obličiek

U pacientov so zhoršenou funkciou obličiek, ako je uvedené v Tabuľke 2, a/alebo u hemodialyzovaných pacientov sa odporúča úprava 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 poškodenou funkciou obličiek (klírens kreatinínu < 79 ml/min).

^b Denná dávka 150 mg 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 poškodenou funkciou 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 vnútorné použitie.

Gabapentin Vipfarm 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), toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN) a liekovej vyrážky s eozinofiliou a systémovými symptómami (DRESS), ktoré môžu byť život

ohrozujúce alebo smrteľné. Pri predpisovaní majú byť pacienti upozornení na prejavy a príznaky a treba u nich starostlivo sledovať prípadné kožné reakcie. Ak sa objavia znaky a príznaky naznačujúce tieto reakcie, gabapentín sa má okamžite vysadiť a má sa zvážiť alternatívna liečba (v prípade potreby).

Ak sa u pacienta pri užívaní gabapentínu vyskytla závažná reakcia, ako je SJS, TEN alebo DRESS, liečba gabapentínom sa u tohto pacienta nesmie nikdy znovu začať.

Anafylaxia

Gabapentín môže spôsobovať anafylaxiu. Prejavy a symptómy v hlásených prípadoch zahŕňali problémy s dýchaním, opuch pier, hrdla a jazyka a hypotenziu vyžadujúce urgentnú liečbu. Pacienti majú byť poučení o vysadení gabapentínu a okamžitom vyhľadani lekárskej starostlivosti v prípade výskytu prejavov alebo symptómov anafylaxie (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. Po uvedení lieku na trh sa u pacientov liečených gabapentínom pozorovali prípady samovražedných myšlienok a správania (pozri časť 4.8).

Pacienti (a ich opatrovatelia) majú byť upozornení, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa príznaky samovražedných myšlienok alebo správania objavia. Pacienti majú byť sledovaní kvôli príznakom samovražedných myšlienok a správania a má sa u nich zvážiť vhodná liečba. V prípade samovražedných myšlienok a správania sa má zvážiť 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 protizáchvatových liekov môže u pacientov trpiacich na epilepsiu viesť k vzniku status epilepticus (pozri časť 4.2).

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

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

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

Liečba gabapentínom bola spojená so závratmi a somnolenciou, ktoré môžu zvýšiť výskyt náhodných zranení (pádov). Po uvedení lieku na trh boli tiež zaznamenané prípady zmätenosti, straty vedomia, a mentálneho postihnutia. Preto pacienti majú byť upozornení na zvýšenú opatrnosť, pokiaľ sa neoboznámia s možnými účinkami lieku.

Súbežné užívanie s opioidmi a inými liekmi s tlmivým účinkom na centrálny nervový systém (CNS)

Pacienti, u ktorých je potrebná súbežná liečba liekmi s tlmivým účinkom na centrálny nervový systém (CNS) vrátane opioidov, majú byť pozorne sledovaní kvôli prejavom útlmu centrálného nervového systému (CNS), akými sú somnolencia, sedácia a útlm dýchania. U pacientov, ktorí súbežne užívajú gabapentín a morfin, môže dôjsť k zvýšeniu koncentrácií gabapentínu. Dávka gabapentínu alebo

súbežná liečba liekmi s tlmivým účinkom na CNS, vrátane opioidov sa má náležite znížiť (pozri časť 4.5).

Pri predpisovaní gabapentínu súbežne s opioidmi sa odporúča opatrnosť kvôli riziku útlmu CNS. V populačnej, observačnej, vnorenej prípadovej kontrolnej štúdii užívateľov opioidov sa súbežné predpisovanie opioidov a gabapentínu spájalo so zvýšeným rizikom úmrtia súvisiaceho s opioidmi v porovnaní so samotným užívaním opioidov na predpis (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, pacientom súbežne používajúcim látky tlmiace 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)

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

Pediatrická populácia

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

Nesprávne užívanie, potenciálne zneužívanie a závislosť

Gabapentín môže spôsobiť závislosť od liekov, ktorá sa môže vyskytnúť aj pri terapeutických dávkach. Boli hlásené prípady nesprávneho užívania a zneužívania. Pacienti s anamnézou zneužívania návykových látok môžu byť vystavení vyššiemu riziku nesprávneho užívania gabapentínu, zneužívania a závislosti a gabapentín sa má u týchto pacientov používať s opatrnosťou. Pred predpísaním gabapentínu sa má u pacienta starostlivo posúdiť riziko nesprávneho užívania, zneužívania alebo závislosti.

U pacientov liečených gabapentínom sa majú sledovať 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.

Upozornenie: HDPE fľaša obsahuje pohlcovač vlhkosti. Neprehliatať.

Pomocné látky:

Sodík

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

4.5 Liekové a iné interakcie

K dispozícii sú spontánne hlásenia a hlásenia z literatúry o respiračnej depresii, sedácii a úmrtí spojenej s užívaním gabapentínu pri súbežnom podávaní s liekmi s tlmivým účinkom na CNS, vrátane opioidov. V niektorých z týchto hlásení autori prejavili určité obavy týkajúce sa kombinovania gabapentínu s opioidmi, najmä u slabších pacientov, u starších, u pacientov so závažným respiračným ochorením, s polyfarmáciou a u pacientov s poruchami zneužívania návykových látok.

Keď sa v štúdií so zdravými dobrovoľníkmi (N = 12) podávala kapsula s riadeným uvoľňovaním s dávkou 60 mg morfinu 2 hodiny pred podaním kapsuly s dávkou 600 mg gabapentínu, zvýšila sa priemerná hodnota AUC gabapentínu o 44 % v porovnaní s hodnotami gabapentínu podaného bez morfinu. 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 gabapentínu s fenobarbitalom, fenytoínom, kyselinou valproovou alebo karbamazepínom.

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

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, ktorý sa pozoroval pri súbežnom podávaní s cimetidínom, má klinický význam.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Riziko spojené s epilepsiou a antiepileptikami vo všeobecnosti

Potomkovia matiek liečených antiepileptikami majú 2 – 3-násobne zvýšené riziko vzniku vrodených chýb. Najčastejšie sú hlásené rázštep pery, kardiovaskulárne malformácie a defekty neurálnej trubice. Kombinovaná liečba antiepileptikami môže byť v porovnaní s monoterapiou spojená s vyšším rizikom vzniku kongenitálnych malformácií, preto je dôležité, aby sa všade tam, kde to je možné, uprednostnila monoterapia. Ženy, u ktorých existuje pravdepodobnosť otehotnenia, alebo ktoré sú v reprodukčnom veku, majú byť poučené odborníkom a potreba liečby antiepileptikami sa musí prehodnotiť, keď žena plánuje otehotnieť. Liečba antiepileptikami sa nesmie ukončiť náhle, pretože to môže viesť k náhlemu vzniku záchvatov, ktoré môžu mať závažné následky pre matku i dieťa. Zriedkavo sa u detí matiek s epilepsiou pozorovalo spomalenie vývoja. Nedá sa rozlíšiť, či je toto spomalenie spôsobené genetickými alebo sociálnymi faktormi, epilepsiou matky alebo liečbou antiepileptikami.

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.

Riziko spojené s gabapentínom

Gabapentín prechádza ľudskou placentou.

Nie sú k dispozícii žiadne alebo sú len obmedzené údaje o použití gabapentínu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Gabapentín sa má užívať počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch, keď potenciálny prínos liečby pre matku prevyšuje potenciálne riziko pre plod.

Vzhľadom na samotnú epilepsiu a prítomnosť konkomitantných antiepileptík počas každej hlásenej gravidity, nie je možné urobiť jednoznačný záver, či je užívanie gabapentínu počas gravidity kauzálne spojené so zvýšeným rizikom vzniku kongenitálnych malformácií.

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.

Plodnosť

Nebol dokázaný žiadny vplyv na plodnosť v štúdiách na zvieratách (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.

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: trombocytopénia

Poruchy imunitného systému

Menej časté: alergické reakcie (napr. urtikária)
Neznáme: syndróm precitlivenosti (systémová reakcia s rozmanitými prejavmi, ktoré môžu zahŕňať horúčku, vyrážku, hepatitídu, lymfadenopatiu, eozinofiliu a niekedy iné znaky a príznaky), anafylaxia (pozri časť 4.4)

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: hyponatrémia

Psychické poruchy

Časté: nepriateľstvo, zmätenosť a emočná labilita, depresia, úzkosť, nervozita, abnormálne myslenie
Menej časté: agitovanosť
Neznáme: samovražedné myšlienky, halucinácie, závislosť od liekov

Poruchy nervového systému

Veľmi časté: somnolencia, závraty, ataxia
Časté: kŕče, hyperkinéza, dyzartria, strata pamäti, tremor, nespavosť, bolesť hlavy, zmeny citlivosti, ako parestézia, hypestéza, abnormálna koordinácia, nystagmus, hyperreflexia, hyporeflexia alebo areflexia
Menej časté: hypokinéza, mentálne postihnutie
Zriedkavé: strata vedomia
Neznáme: ostatné poruchy hybnosti (napr. choreoatetóza, dyskinéza, dystónia)

Poruchy oka

Časté: poruchy videnia, ako amblyopia, diplopia

Poruchy ucha a labyrintu

Časté: vertigo
Neznáme: tinitus

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 žľazových 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, angioedém, multiformný erytém, alopecia, vyrážka vyvolaná liekom s eozinofiliou a systémovými príznakmi (pozri časť 4.4)

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 zmien libida, poruchy ejakulácie a anorgazmia)

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Veľmi časté: únava, horúčka
Časté: periférny edém, abnormálna chôdza, asténia, bolesť, nevoľnosť, chrípkový syndróm
Menej časté: generalizovaný edém
Neznáme: abstinenčné príznaky*, bolesť na hrudi. Náhle, nevysvetlené úmrtia boli hlásené v prípadoch, kedy sa nezistila kauzálna súvislosť s liečbou gabapentínom

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Časté: zníženie počtu bielych krviniek (white blood cell count, WBC), prírastok na hmotnosti
Menej časté: zvýšené hodnoty pečňových testov SGOT (AST), SGPT (ALT) a bilirubínu
Neznáme: zvýšenie kreatínfosfokinázy v krvi

Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu

Časté: úraz, zlomeniny, odreniny
Menej časté: 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 kreatínkinázy.

Infekcie dýchacích ciest, zápal stredného ucha, kŕče 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 lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

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

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 závažným poškodením funkcie obličiek.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: {Iné antiepileptiká}, ATC kód: N03AX12

Mechanizmus účinku

Gabapentín ľahko preniká do mozgu a predchádza vzniku epileptických záchvatov v rôznych zvieracích modeloch epilepsie. Gabapentín nemá afinitu s receptormi GABA_A alebo GABA_B, ani nemení GABA metabolismus. Neviaže sa na iné receptory neurotransmiterov v mozgu ani neinteraguje so sodíkovými kanálmi. Gabapentín sa viaže s vysokou afinitou na $\alpha 2\delta$ (alfa-2-delta) podjednotku napäťovo riadených kalciových kanálov a predpokladá sa, že väzba na $\alpha 2\delta$ podjednotku môže súvisieť s protizáchvatovým účinkom gabapentínu u zvierat. Rozsiahly skríningový panel nenaznačuje nijaký iný cieľ tohto liečiva ako $\alpha 2\delta$.

Dôkazy z mnohých predklinických modelov ukazujú, že farmakologická aktivita gabapentínu môže byť mediovaná väzbou na $\alpha 2\delta$ znížením uvoľňovania excitačných neurotransmiterov v oblastiach centrálného nervového systému. Takáto činnosť môže byť základom protizáchvatovej aktivity gabapentínu. Význam tohto pôsobenia gabapentínu pre antikonvulzívne účinky u ľudí ešte treba stanoviť.

Gabapentín tiež vykazuje účinnosť v niekoľkých predklinických zvieracích modeloch bolesti. Špecifická väzba gabapentínu na $\alpha 2\delta$ podjednotky sa považuje za dôsledok niekoľkých rôznych akcií, ktoré môžu byť zodpovedné za analgetický účinok na zvieracích modeloch. Analgetické účinky gabapentínu sa môžu prejavovať v mieche, rovnako ako vo vyšších centrách mozgu prostredníctvom interakcií so zostupnými inhibičnými dráhami bolesti. Význam týchto predklinických vlastností pre klinický účinok u ľudí nie je známy.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

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

5.2 Farmakokinetické vlastnostiAbsorpcia

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 µg/ml a 20 µg/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} (µg/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₎ (µg•h/ml)	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
Ae ⁰ % (%)	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 vylúčenej v nezmenenej forme močom v čase od 0 do 8 hodín po podaní dávky

NA = údaje nie sú dostupné

Distribúcia

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

Biotransformácia

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

Eliminácia

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

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

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

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

Vo farmakokinetickej štúdii s 24 zdravými pediatrickými pacientmi vo veku od 1 mesiaca do 48 mesiacov, bola pozorovaná približne o 30 % nižšia expozícia (AUC), nižšie $C_{\max}$ a vyšší klírens v pomere k telesnej hmotnosti 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 acinárne tumory u potkaních samcov vykazujú nízky stupeň malignity, neovplyvňovali prežívanie, nemetastázovali, ani nenapadali okolité tkanivo a boli podobné tumorom, ktoré sa zistili u súbežných kontrolných skupín. Významnosť týchto pankreatických acinárnych tumorov u potkaních samcov pre karcinogénne riziko u človeka nie je jasná.

Mutagenéza

Gabapentín nevykazoval genotoxický potenciál. Nebol mutagénny *in vitro* v štandardných skúškach s bakteriálnymi a cicavčiami bunkami. Gabapentín *in vitro* alebo *in vivo* neindukoval štrukturálne

chromozomálne aberácie v cicavčích bunkách a neindukoval tvorbu mikronukleov v kostnej dreni škrečkov.

Poškodenie fertility

Nepozorovali sa žiadne nežiaduce účinky na fertilitu alebo reprodukciu u potkanov pri dávkach do 2 000 mg/kg (približne päťnásobok maximálnej dennej dávky pre človeka vyjadrenej v mg/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 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 1/2 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 u gravidných králičích samíc po podaní 60, 300 a 1 500 mg/kg/deň počas organogenézy. Tieto dávky tvoria približne 0,3 až 8-násobok 3 600 mg dennej dávky pre človeka vyjadrenej v mg/m². Bezpečnostné limity nie sú dostatočné na vylúčenie rizika týchto účinkov u ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly:

kukurličný škrob
mastenec.

Obal kapsuly:

100 mg:
oxid titaničitý (E171),
želatína,
laurylsulfát sodný

300 mg:
žltý oxid železitý (E172),
oxid titaničitý (E171),
želatína,
laurylsulfát sodný

400 mg:
červený oxid železitý (E172),
žltý oxid železitý (E172),

oxid titaničitý (E171),
želatína,
laurylsulfát sodný

Potlač

šelak
propylénglykol
čierny oxid železitý
hydroxid draselný

6.2 Inkompability

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Čas použiteľnosti po prvom otvorení HDPE fľaše: 12 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

Blistrové balenie: Uchovávajúte v pôvodnom obale.

Balenie v HDPE fľaši: Uchovávajúte v pôvodnom obale.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistrové balenia, priehľadný PVC/PVDC - hliníková fólia:

100 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 a 200 tvrdých kapsúl.

300 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 a 200 tvrdých kapsúl.

400 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 200 a 300 tvrdých kapsúl.

HDPE fľaša s polypropylénovým uzáverom obsahujúcim pohlcovač vlhkosti silikagél:

100 mg: 100, 200 a 1000 tvrdých kapsúl.

300 mg: 100, 200 a 1000 tvrdých kapsúl.

400 mg: 100, 200, 300 a 500 tvrdých kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Vipharm S.A.
ul. A. i F. Radziwiłłów 9
05-850 Ożarów Mazowiecki
Poľsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Gabapentin Vipharm 100 mg: 21/0877/10-S

Gabapentin Vipharm 300 mg: 21/0878/10-S

Gabapentin Vipharm 400 mg: 21/0879/10-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 1. decembra 2010

Dátum posledného predĺženia registrácie: 05. februára 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2023