

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKŮ

Gordius 300 mg tvrdé tobolky
Gordius 400 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka přípravku *Gordius 300 mg tvrdé tobolky* obsahuje gabapentinum 300 mg.
Jedna tvrdá tobolka přípravku *Gordius 400 mg tvrdé tobolky* obsahuje gabapentinum 400 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tvrdá tobolka přípravku *Gordius 300 mg tvrdé tobolky* obsahuje 66,42 mg laktosy (jako monohydrát).

Jedna tvrdá tobolka přípravku *Gordius 400 mg tvrdé tobolky* obsahuje 88,56 mg laktosy (jako monohydrát).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Gordius 300 mg tvrdé tobolky: tvrdá želatinová tobolka velikosti 1; vrchní část cihlově červená, spodní část žlutá, obsahující asi 399 mg bílého až téměř bílého zrněného prášku.

Gordius 400 mg tvrdé tobolky: tvrdá želatinová tobolka velikosti 0; vrchní část cihlově červená, spodní část oranžová, obsahující asi 532 mg bílého až téměř bílého zrněného prášku.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Epilepsie

Gabapentin je indikován jako přídatná léčba při léčbě parciálních záchvatů se sekundární generalizací i bez ní u dospělých a dětí ve věku 6 let a starších (viz bod 5.1).

Gabapentin je určen k monoterapii při léčbě parciálních záchvatů se sekundární generalizací i bez ní u dospělých a mladistvých ve věku 12 let a starších.

Léčba periferní neuropatické bolesti

Gabapentin je indikován k léčbě periferní neuropatické bolesti, jako je bolestivá diabetická neuropatie a postherpetická neuralgie, u dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Pro všechny indikace je v Tabulce 1 uvedeno počáteční titrační schéma, které se doporučuje pro dospělé a

mladistvé ve věku 12 let a starších.

Pokyny pro určení dávky dětem mladším 12 let jsou uvedené níže ve zvláštním odstavci této části.

Tvrdé tobolky přípravku Gordius nelze dělit. Pro dávky, kterých nelze dosáhnout pomocí tohoto přípravku, je nutné použít přípravky jiných držitelů rozhodnutí o registraci.

Tabulka 1

TABULKA DÁVKOVÁNÍ – POČÁTEČNÍ TITRACE		
1. den	2. den	3. den
1x denně 300 mg	2 x denně 300 mg	3x denně 300 mg

Vysazení gabapentinu

Podle současné klinické praxe, pokud je nutné gabapentin vysadit, se doporučuje postupné vysazování během alespoň jednoho týdne, nezávisle na indikaci.

Epilepsie

Epilepsie většinou vyžaduje dlouhodobou léčbu. Optimální dávku určí lékař podle individuální snášenlivosti a účinnosti.

Dospělí a dospívající

V klinických studiích se účinná dávka pohybovala v rozmezí od 900 do 3600 mg/den. Léčbu lze zahájit titrováním dávky, jak ukazuje Tabulka 1, nebo podáním dávky 300 mg třikrát denně 1. den. Dále, na podkladě individuální odpovědi pacienta a snášenlivosti, lze dávku zvyšovat po 300 mg/den každé 2-3 dny až k maximální dávce 3600 mg/denně. Pro některé pacienty může být vhodná pomalejší titrace. Minimální doba titrace k dosažení dávky 1800 mg/denně je týden, k dosažení 2400 mg/denně dva týdny a k dosažení 3600 mg/denně tři týdny.

V dlouhodobých otevřených klinických studiích byly dávky až do 4800 mg/den dobře snášeny. Celková denní dávka se má rozdělit do tří jednotlivých dávek, maximální interval mezi dávkami nesmí překročit 12 hodin, aby se zabránilo záchvatům.

Pediatrická populace

Děti ve věku 6 let a starší

Počáteční dávka se pohybuje mezi 10 až 15 mg/kg/den a účinné dávky se dosáhne vzestupnou titrací po dobu přibližně tří dnů. Účinná dávka gabapentinu u dětí ve věku 6 let a starších je 25 až 35 mg/kg/den. V dlouhodobé klinické studii byly dávky do 50 mg/kg/den dobře snášeny. Celková denní dávka se má rozdělit do tří jednotlivých dávek, maximální interval mezi dávkami nesmí překročit 12 hodin.

K optimalizaci terapie gabapentinem není nutné monitorování koncentrací gabapentinu v plasmě. Dále lze gabapentin podávat v kombinaci s jinými antiepileptiky bez obav o případné změny plasmatických koncentrací gabapentinu nebo sérových koncentrací jiných podávaných antiepileptik.

Periferní neuropatická bolest

Dospělí

Terapii je možno zahájit titrováním dávky, jak uvedeno v Tabulce 1. Jinak je počáteční dávka 900 mg/den podávána ve třech rovnoměrně rozdělených dávkách, zvyšovaná v případě potřeby, podle odpovědi, až na maximální dávku 3600 mg/den. Dále, na podkladě individuální odpovědi pacienta a snášenlivosti, lze dávku zvyšovat po 300 mg/den každé 2-3 dny k maximální dávce 3600 mg/denně. Pro některé pacienty může být

vhodná pomalejší titrace. Minimální doba titrace k dosažení dávky 1800 mg/denně je týden, k dosažení 2400 mg/denně dva týdny a k dosažení 3600 mg/denně tři týdny.

Účinnost a bezpečnost při léčbě periferní neuropatické bolesti, jako je bolestivá diabetická neuropatie a postherpetická neuralgie, nebyla v léčebném období delším než 5 měsíců v klinických studiích zjišťována. Vyžaduje-li pacient léčbu periferní neuropatické bolesti déle než 5 měsíců, je na ošetřujícím lékaři, aby vyhodnotil klinický stav pacienta a rozhodl o nutnosti další léčby.

Doporučení pro všechny indikace

Zvyšování dávky u pacientů s celkově špatným zdravotním stavem, tj. s nízkou tělesnou hmotností, po transplantacích apod., má probíhat pomaleji, buď za použití nižších dávek nebo delších intervalů mezi zvyšováním dávek.

Starší pacienti (ve věku nad 65 let)

Starší pacienti mohou vyžadovat úpravu dávky vzhledem ke snižující se funkci ledvin s věkem (viz Tabulka 2). U starších pacientů mohou být častější somnolence, periferní otoky a astenie.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin a/nebo u dialyzovaných pacientů má být dávka upravena, jak je popsáno v Tabulce 2.

Tabulka 2: Dávkování gabapentinu u dospělých podle funkce ledvin

Clearance kreatininu (ml/min)	Celková denní dávka gabapentinu* mg/den
≥ 80	900-3600
50-79	600-1800
30-49	300-900
15-29	150**-600
< 15***	150**-300

*Celkovou denní dávku je nutno rozdělit od 3 dávek. Snižené dávkování je určeno pro pacienty s poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 79 ml/min).

** Denní dávka 150 mg se podává jako 300 mg obden.

*** U pacientů s clearance kreatininu <15 ml/min se denní dávka snižuje v poměru ke clearance kreatininu (např. pacienti s clearance kreatininu 7,5 ml/min mají užívat polovinu denní dávky pacientů s clearance kreatininu 15 ml/min).

Užití u pacientů na hemodialýze

U anurických hemodialyzovaných pacientů, kteří zatím nedostávali gabapentin, se doporučuje úvodní dávka 300 až 400 mg, a dále 200 až 300 mg gabapentinu po každých 4 hodinách hemodialýzy. Ve dnech, kdy neprobíhá hemodialýza, nemá být gabapentin podáván.

Pro pacienty s poruchou funkce ledvin, kteří podstupují hemodialýzu, se udržovací dávka gabapentinu stanovuje podle doporučení uvedených v Tabulce 2. K udržovací dávce se navíc doporučuje přidat po každých 4 hodinách dialýzy dávku 200-300 mg gabapentinu.

Způsob podání

Perorální podání.

Gabapentin se podává s jídlem nebo bez jídla, polyká se vcelku a zapíjí dostatečným množstvím tekutiny (např. sklenice vody).

4.3 Kontraindikace

Přecitlivělost na gabapentin nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR)

V souvislosti s léčbou gabapentinem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR), včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN) a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), které mohou být život ohrožující nebo fatální. Pacienti mají být při předepisování léku upozorněni na známky a příznaky těchto kožních nežádoucích účinků a je nutné je pečlivě sledovat. Pokud se objeví známky a příznaky naznačující tyto nežádoucí účinky, je třeba gabapentin okamžitě vysadit a zvážit alternativní léčbu (dle potřeby).

Pokud se u pacienta užívajícího gabapentin rozvinuly závažné nežádoucí účinky jako SJS, TEN nebo DRESS, nesmí být u tohoto pacienta léčba gabapentinem nikdy znovu zahájena.

Anafylaxe

Gabapentin může způsobovat anafylaxi. Známky a příznaky u hlášených případů zahrnovaly dušnost, otok rtů, krku a jazyka a hypotenzi vyžadující akutní léčbu. Pacienty je třeba poučit, aby v případě výskytu známek nebo příznaků anafylaxe, přestali gabapentin užívat a ihned vyhledali lékařskou péči (viz bod 4.8).

Sebevražedné představy a chování

U pacientů léčených antiepileptickými přípravky v různých indikacích byly hlášeny sebevražedné představy a chování. Rovněž meta-analýza randomizovaných placebem kontrolovaných studií antiepileptických přípravků ukázala na mírně zvýšené riziko sebevražedných představ a chování. Mechanismus tohoto rizika není znám. Po uvedení na trh byly u pacientů léčených gabapentinem pozorovány případy sebevražedných představ a chování (viz bod 4.8).

Pacienti (a jejich ošetřovatelé) mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud se objeví známky sebevražedných představ nebo chování. Pacienty je nutné monitorovat pro příznaky sebevražedných představ a chování a zvážit vhodnou léčbu. V případě sebevražedných představ a chování je třeba zvážit přerušení léčby gabapentinem.

Akutní pankreatitida

Onemocní-li pacient léčený gabapentinem akutní pankreatitidou, je třeba zvážit ukončení léčby (viz bod 4.8).

Záchvaty

Přestože nebyl u gabapentinu pozorován rebound fenomén, náhlé vysazení antikonvulziv u epileptických pacientů může přivodit status epilepticus (viz bod 4.2).

Tak jako u jiných antiepileptických přípravků se po použití gabapentinu může u některých pacientů objevit zvýšení frekvence záchvatů nebo nový typ záchvatů.

Tak jako u jiných antiepileptických přípravků bývá pokus o vysazení přídatné antiepileptické léčby u refrakterních pacientů, kteří dosud užívali více než jeden antiepileptický přípravek, a zavedení monoterapie gabapentinem, málo úspěšný.

Gabapentin není účinný při léčbě primárně generalizovaných záchvatů, jako jsou absence a může u některých pacientů tyto záchvaty zhoršit. Proto je třeba u pacientů se smíšenými záchvaty včetně absencí gabapentin používat s opatrností.

Závratě, somnolence, ztráta vědomí a mentální poruchy

Léčba gabapentinem byla spojena se závratěmi a somnolencí, což by mohlo zvýšit výskyt náhodného zranění (pádu). Po uvedení na trh byly rovněž hlášeny případy zmatenosti, ztráty vědomí a mentální poruchy. Proto je třeba pacienty upozornit, aby postupovali opatrně, dokud se dobře neobeznámí s potenciálními účinky tohoto přípravku.

Souběžné užívání s opioidy a jinými přípravky způsobujícími útlum CNS

U pacientů, kteří vyžadují souběžnou léčbu s přípravky způsobujícími útlum centrálního nervového systému (CNS), včetně opioidů, je třeba pečlivě sledovat příznaky útlumu CNS, jako jsou somnolence, sedace a respirační deprese. U pacientů, kteří užívají gabapentin a morfium souběžně, může dojít ke zvýšení koncentrace gabapentinu. Dávka gabapentinu nebo souběžně užívaných přípravků způsobujících útlum CNS, včetně opioidů, má být přiměřeně snížena (viz bod 4.5).

Při předepisování gabapentinu souběžně s opioidy se doporučuje opatrnost kvůli riziku útlumu CNS. V populační, observační, vnořené případové kontrolní studii uživatelů opioidů bylo společné předepisování opioidů a gabapentinu spojeno se zvýšeným rizikem úmrtí souvisejících s opioidy ve srovnání se samotným užíváním opioidů na předpis (upravený poměr šancí [aOR], 1,49 [95% CI, 1,18 až 1,88, p <0,001])

Respirační deprese

Gabapentin je spojován se závažnou respirační depresí. Vyšší riziko výskytu tohoto závažného nežádoucího účinku může hrozit pacientům se zhoršenou respirační funkcí, respiračním nebo neurologickým onemocněním, poruchou funkce ledvin, souběžným užíváním látek tlumících CNS a starším osobám. U těchto pacientů může být nutné upravit dávku.

Starší pacienti (ve věku nad 65 let)

U pacientů ve věku 65 let a více nebyly prováděny systematické studie s gabapentinem. V jedné dvojité zaslepené studii neuropatické bolesti se u pacientů ve věku 65 let a více objevily častěji než u mladších pacientů: neuropatická bolest, somnolence, periferní otoky a astenie. Klinické výzkumy u této věkové skupiny ovšem nenaznačují, že by byl profil nežádoucích účinků jiný než u mladších pacientů.

Pediatrická populace

Účinky dlouhodobé léčby (přesahující 36 týdnů) gabapentinem na učení, inteligenci a vývoj dětí a dospívajících nebyly adekvátně studovány. Přínosy dlouhodobé léčby je nutné zvážit vzhledem k případnému riziku léčby.

Nesprávné použití, možnost zneužití a závislost

Gabapentin může způsobit lékovou závislost, která se může objevit při terapeutických dávkách. Byly hlášeny případy zneužívání a nesprávného používání gabapentinu. U pacientů se zneužíváním návykových látek v anamnéze může být vyšší riziko nesprávného používání, zneužívání a závislosti na gabapentinu. U těchto pacientů má být gabapentin používán s opatrností. Před předepsáním gabapentinu má být u pacienta pečlivě zhodnoceno riziko nesprávného používání, zneužívání nebo závislosti.

Pacienti léčení gabapentinem mají být monitorováni z hlediska příznaků nesprávného používání, zneužívání nebo závislosti na gabapentinu, jako jsou rozvoj tolerance, zvyšování dávek a chování za účelem vyhledávání léku.

Příznaky z vysazení

Po přerušení krátkodobé i dlouhodobé léčby gabapentinem byly pozorovány příznaky z vysazení. Příznaky z vysazení se mohou objevit krátce po vysazení, obvykle do 48 hodin. Nejčastěji hlášené příznaky zahrnují úzkost, insomnii, nauzeu, bolesti, pocení, třes, bolest hlavy, depresi, neobvyklé pocity, závrat' a malátnost. Výskyt příznaků z vysazení po vysazení gabapentinu může být známkou lékové závislosti (viz bod 4.8). Pacient o tom má být informován na začátku léčby. Pokud má být gabapentin vysazen, doporučuje se, aby byl vysazován postupně po dobu minimálně 1 týdne nezávisle na indikaci (viz bod 4.2).

Laboratorní testy

Falešně pozitivní výsledky mohou být získány při semikvantitativním stanovení celkové bílkoviny v moči testovacími proužky. Z těchto důvodů se doporučuje ověřit takovýto pozitivní výsledek proužkového testu metodami založenými na různých analytických principech, jako je Biuretova metoda, turbidimetrická nebo barvivo vážící metoda, nebo použít tyto alternativní metody hned na počátku.

Pomocná látka

Přípravek Gordius tvrdé tobolky obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Existují spontánní hlášení a v literatuře publikované kazuistiky respirační deprese, sedace a úmrtí spojené s gabapentinem při souběžném podávání s přípravky způsobujícími útlum CNS, včetně opioidů. V některých z těchto hlášení považovali autoři kombinaci gabapentinu s opioidy za zvláštní problém, zejména u křehkých pacientů, starších pacientů, u pacientů se závažným základním respiračním onemocněním, při polyfarmacii a u pacientů s poruchami zneužívání návykových látek.

Ve studii se zdravými dobrovolníky (N=12) byly 2 hodiny před podáním 600 mg gabapentinu podávány tobolky morfinu s řízeným uvolňováním (60 mg) se průměrná AUC gabapentinu se zvýšila o 44 % v porovnání s gabapentinem podávaným bez morfinu. Proto je nutné u pacientů, kteří vyžadují souběžnou léčbu opioidy, sledovat příznaky deprese CNS, jako je somnolence, sedace a respirační deprese, a přiměřeně snížit dávku gabapentinu nebo opioidu.

Nebyly pozorovány interakce mezi gabapentinem a fenobarbitalem, fenytoinem, kyselinou valproovou a karbamazepinem.

Farmakokinetika gabapentinu v ustáleném stavu je obdobná u zdravých jedinců a u pacientů s epilepsií užívajících antiepileptické přípravky.

Současné podání gabapentinu a perorálních kontraceptiv obsahujících norethisteron a/nebo ethinylestradiol neovlivňuje farmakokinetiku v ustáleném stavu ani jedné z látek.

Současné podání gabapentinu a antacid obsahujících hliník a hořčík snižuje biologickou dostupnost gabapentinu až o 24 %. Gabapentin má být podán nejdříve 2 hodiny po podání antacida.

Probenecid nemění vylučování gabapentinu ledvinami.

Při současném podávání cimetidinu je mírně sníženo vylučování gabapentinu ledvinami, což pravděpodobně nemá klinický význam.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Riziko spojené s epilepsií a antiepileptiky obecně

Riziko vrozených vad je 2-3x vyšší u dětí narozených matkám užívajícím antiepileptický přípravek. Nejčastěji hlášenými vadami jsou rozštěp rtu, kardiovaskulární malformace a defekty neurální trubice. Současná léčba více antiepileptickými přípravky může být spojena s vyšším rizikem kongenitálních malformací než monoterapie, proto je nutné monoterapii využívat tam, kde je to možné. Ženy, které chtějí otěhotnět nebo jsou ve fertilním věku, by měly být poučeny odborníkem a před otěhotněním by měla být přehodnocena potřeba jejich antiepileptické léčby. Není vhodné náhle vysadit antiepileptickou léčbu, protože to může vést k náhlému výskytu záchvatů, což může mít závažné důsledky pro matku i dítě. Opožděný vývoj u dětí matek s epilepsií byl pozorován pouze vzácně. Není možné rozlišit, zda je tento opožděný vývoj způsoben genetickými nebo sociálními faktory, onemocněním matky epilepsií nebo antiepileptickou léčbou.

Riziko užívání gabapentinu

Gabapentin prochází lidskou placentou.

Nejsou k dispozici žádné nebo omezené údaje o použití gabapentinu u těhotných žen.

Studie se zvířaty prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Gabapentin by měl být v těhotenství užíván pouze tehdy, pokud případný přínos pro pacientku převyší možné riziko pro plod.

Není možné jednoznačně určit, zda je gabapentin užíváný v těhotenství příčinně spojen se zvýšeným rizikem kongenitálních malformací, vzhledem k onemocnění samotnému a přítomnosti současně užívaných antiepileptik během každého hlášeného těhotenství.

U novorozenců vystavených *in utero* gabapentinu byl hlášen novorozenecký syndrom z vysazení. Riziko novorozeneckého syndromu z vysazení může zvýšit současná expozice gabapentinu a opioidům během těhotenství. Novorozence je třeba pečlivě monitorovat.

Kojení

Gabapentin se vylučuje do mateřského mléka. Protože nelze vyloučit nežádoucí účinky u kojenců, je nutné podávat gabapentin kojícím matkám s opatrností. Gabapentin lze podávat kojícím matkám pouze tehdy, pokud přínos jednoznačně převyší rizika.

Fertilita

Ve studiích na zvířatech nebyl pozorován žádný účinek na fertilitu. (Viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Gabapentin může mít mírný až střední vliv na schopnost řídit auto nebo obsluhovat stroje.

Gabapentin působí na CNS a může vyvolat ospalost, závrať nebo jiné podobné příznaky.

I kdyby byly tyto příznaky mírného nebo středního stupně, tyto nežádoucí účinky mohou být potenciálně nebezpečné pro pacienty, kteří řídí nebo obsluhují stroje. Toto se týká především začátku léčby a období, kdy jsou dávky zvyšovány.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích s epilepsií (přídavná léčba i monoterapie) a neuropatickou bolestí jsou uvedeny společně, seřazené podle kategorie a četnosti (velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $<1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $<1/1000$) a velmi vzácné ($<1/10000$). Byl-li nežádoucí účinek pozorován v klinických studiích s odlišnými četnostmi, je uveden s nejvyšší hlášenou četností.

Další nežádoucí účinky hlášené ze zkušeností po uvedení na trh jsou níže uvedeny kurzívou s četností "Není známo" (četnost z dostupných údajů nelze určit).

V rámci kategorie jsou nežádoucí účinky seřazeny podle snižující se závažnosti.

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	
Velmi časté	virové infekce
Časté	pneumonie, respirační infekce, infekce močových cest, infekce, otitis media
Poruchy krve a lymfatického systému	
Časté	leukopenie
Není známo	<i>trombocytopenie</i>
Poruchy imunitního systému	
Méně časté	alergické reakce (např. kopřivka)
Není známo	<i>syndrom z přecitlivělosti, systémová reakce s různými projevy, které mohou zahrnovat horečku, vyrážku, hepatitidu, lymfadenopatii, eosinofilii, případně jiné projevy a příznaky, anafylaxe (viz bod 4.4)</i>
Poruchy metabolismu a výživy	
Časté	anorexie, zvýšená chuť k jídlu
Méně časté	hyperglykemie (nejčastěji pozorovaná u pacientů s diabetem)
Vzácné	hypoglykemie (nejčastěji pozorovaná u pacientů s diabetem)
Není známo	<i>hyponatremie</i>
Psychiatrické poruchy	
Časté	hostilita, zmatenost a emoční labilita, deprese, úzkost, nervozita, abnormální myšlení
Méně časté	agitovanost
Není známo	<i>sebevražedné představy, halucinace, léková závislost</i>
Poruchy nervového systému	
Velmi časté	somnolence, závratě, ataxie
Časté	křeče, hyperkineze, dysartrie, amnézie, třes, nespavost, bolest hlavy, pocity jako jsou parestézie, hypestézie, poruchy koordinace, nystagmus, zvýšené, snížené nebo chybějící reflexy
Méně časté	hypokineze, mentální porucha
Vzácné	ztráta vědomí
Není známo	<i>jiné poruchy hybnosti (např. choreoatetóza, dyskineze, dystonie)</i>
Poruchy oka	
Časté	poruchy zraku jako jsou amblyopie, diplopie
Poruchy ucha a labyrintu	
Časté	vertigo
Není známo	<i>tinitus</i>

Srdeční poruchy	
Není známo	palpitace
Cévní poruchy	
Časté	hypertenze, vazodilatace
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Časté	dyspnoe, bronchitida, faryngitida, kašel, rinitida
Vzácné	respirační deprese
Gastrointestinální poruchy	
Časté	zvracení, nauzea, abnormality zubů, gingivitida, průjem, bolest břicha, dyspepsie, zácpa, sucho v ústech nebo v hrdle, flatulence
Méně časté	dysfagie
Není známo	pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest	
Není známo	hepatitida, žloutenka
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Časté	otok obličeje, purpura nejčastěji popisovaná jako podlitiny v důsledku fyzického traumatu, vyrážka, pruritus, akné
Není známo	<i>Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, polékový hypereosinofilní syndrom (viz bod 4.4), erythema multiforme, angioedém, alopecie</i>
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Časté	artralgie, myalgie, bolest zad, záškuby
Není známo	<i>rhabdomyolýza, myoklonus</i>
Poruchy ledvin a močových cest	
Není známo	<i>akutní selhání ledvin, inkontinence</i>
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Časté	impotence
Není známo	<i>hypertrofie prsů, gynekomastie, sexuální dysfunkce (včetně změn libida, poruch ejakulace a anorgasmie)</i>
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Velmi časté	únava, horečka
Časté	periferní otoky, abnormální chůze, astenie, bolest, malátnost, příznaky podobné chřipce
Méně časté	generalizované otoky
Není známo	<i>abstinenční příznaky*</i>
Vyšetření	
Časté	snížení počtu bílých krvinek (WBC), přírůstek tělesné hmotnosti
Méně časté	zvýšení funkčních jaterních testů SGOT (AST), SGPT (ALT) a bilirubinu
Není známo	<i>zvýšení hladiny krevní kreatinfosfokinázy</i>
Zranění, otravy a procedurální komplikace	
Časté	náhodné zranění, zlomenina, odřeniny
Méně časté	pád

* Po přerušení krátkodobé i dlouhodobé léčby gabapentinem byly pozorovány příznaky z vysazení. Příznaky z vysazení se mohou objevit krátce po vysazení, obvykle do 48 hodin. Nejčastěji hlášené příznaky zahrnují úzkost, insomni, nauzeu, bolesti, pocení, třes, bolest hlavy, depresi, neobvyklé pocity, závrať a malátnost (viz bod 4.4). Výskyt příznaků z vysazení po vysazení gabapentinu může být známkou lékové závislosti (viz bod 4.8). Pacient o tom má být informován na začátku léčby. Pokud má být gabapentin vysazen, doporučuje se, aby byl vysazován postupně po dobu minimálně 1 týdne nezávisle na indikaci (viz bod 4.2).

Během léčby gabapentinem byly hlášeny případy akutní pankreatidy. Spojitost s gabapentinem není jasná (viz bod 4.4).

U pacientů podstupujících hemodialýzu v důsledku terminálního stadia ledvinného selhání byla hlášena myopatie se zvýšenými hladinami kreatinkinázy.

Pouze ve studiích s dětskými pacienty byly hlášeny infekce dýchacích cest, otitis media, křeče a bronchitida. U dětí bylo také častěji hlášeno agresivní chování a hyperkinézie.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Při dávce gabapentinu do 49 g za den nebyla pozorována akutní, život ohrožující toxicita. Mezi symptomy předávkování patří závratě, dvojité vidění, rozmazaná řeč, ospalost, ztráta vědomí, letargie a mírný průjem. U všech pacientů došlo po provedení podpůrných opatření k plnému zotavení. Zpomalené vstřebávání gabapentinu při vyšších dávkách může omezit absorpci léku při předávkování a tím minimalizovat toxicitu po předávkování.

Předávkování gabapentinu, zejména v kombinaci s jinými přípravky tlumícími CNS, může vést ke komatu.

I když lze gabapentin odstranit hemodialýzou, na základě zkušeností to obvykle není zapotřebí. U pacientů s těžkou poruchou renální funkce však může být hemodialýza indikována.

Po podání dávek až 8000 mg/kg myším a potkanům nebyla stanovena perorální letální dávka gabapentinu. Příznaky akutní toxicity u zvířat zahrnovaly ataxii, obtížné dýchání, ptózu, sníženou aktivitu nebo podrážděnost.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptika, jiná antiepileptika

ATC kód: N03AX12

Mechanismus účinku

Gabapentin snadno prostupuje do mozku a zabraňuje záchvatům v řadě zvířecích modelů epilepsie. Gabapentin nemá afinitu k receptoru GABA A ani k receptoru GABA B ani nemění metabolismus GABA. Neváže se na jiné neurotransmiterové receptory v mozku a nepůsobí na sodíkové kanály. Gabapentin se s vysokou afinitou váže na podjednotku $\alpha 2\delta$ (alfa-2-delta) napětově řízených kalciových kanálů a má se za to, že se vazba na podjednotku $\alpha 2\delta$ může podílet na protizáchvatových účincích

gabapentinu u zvířat. Rozsáhlý panelový screening nenaznačuje žádný jiný cíl tohoto léku než podjednotku $\alpha 2\delta$.

Důkazy z několika předklinických modelů ukazují, že farmakologická aktivita gabapentinu může být zprostředkována vazbou na podjednotku $\alpha 2\delta$ prostřednictvím snížení uvolňování excitačních neurotransmiterů v oblastech centrálního nervového systému. Taková aktivita může tvořit základ protizáchvatového působení gabapentinu. Význam tohoto působení gabapentinu pro antikonvulzivní účinky u člověka je ještě třeba určit.

Gabapentin rovněž vykazuje účinnost na několika předklinických zvířecích modelech bolesti. Má se za to, že specifická vazba gabapentinu na podjednotku $\alpha 2\delta$ vede k několika různým akcím, které mohou být zodpovědné za analgetické působení na zvířecích modelech. K analgetickému působení gabapentinu může dojít v páteční míše a rovněž ve vyšších mozkových centrech prostřednictvím interakcí se sestupnými inhibičními drahami bolesti. Význam těchto předklinických vlastností pro klinické působení u člověka není znám.

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinická studie přídatné léčby parciálních záchvatů u pediatrických pacientů ve věku 3-12 let ukázala numerický, ovšem nikoli statisticky významný rozdíl ve prospěch gabapentinu v porovnání s placebem ve skupině pacientů s 50% účinkem. Doplnující post-hoc analýza odpovědí na léčbu podle věku neprokázala statisticky významný vliv věku, ani jako kontinuální ani jako binární veličina (věkové skupiny 3-5 a 6-12 let).

Data z této dodatečné post-hoc analýzy jsou shrnuta v následující tabulce:

Odpověď' (≥ 50 % zlepšení) na léčbu a věk MITT* populace			
Věková kategorie	Placebo	Gabapentin	hodnota P
< 6 let	4/21 (19,0 %)	4/17 (23,5 %)	0,7362
6 až 12 let	17/99 (17,2 %)	20/96 (20,8 %)	0,5144

* Upravená „intent to treat“ populace (MITT) je definována jako všichni pacienti randomizovaní do studie, kteří zároveň měli vyhodnotitelné deníky se záznamy záchvatů během 28 dnů v období před léčbou ve studii i během dvojité zaslepené fáze léčby.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání gabapentinu je maximálních koncentrací v plasmě dosaženo během 2 až 3 hodin. Biologická dostupnost gabapentinu (frakce absorbované dávky) má tendenci klesat s rostoucí dávkou. Absolutní biologická dostupnost 300 mg tobolky je přibližně 60 %. Potrava, včetně stravy s vysokým obsahem tuků, nemá na farmakokinetiku gabapentinu žádný klinicky významný vliv.

Farmakokinetika gabapentinu není ovlivněna opakovaným podáním. I když plasmatické koncentrace gabapentinu byly v klinických studiích obecně v rozmezí 2 mikrogramů/ml a 20 mikrogramů/ml, tyto koncentrace nejsou zárukou bezpečnosti ani účinnosti. Farmakokinetické parametry jsou uvedeny v tabulce 3.

Tabulka 3

Přehled průměrných (%CV) farmakokinetických parametrů gabapentinu v ustáleném stavu při podávání každých 8 hodin

Farmakokinetický parametr	300 mg (N = 7)		400 mg (N = 14)		800 mg (N=14)	
	Průměr	%CV	Průměr	%CV	Průměr	%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 x hod/ml)	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
Ae% (%)	NA	NA	47,2	(25)	34,4	(37)

C_{max} = maximální plasmatická koncentrace v ustáleném stavu

t_{max} = doba nutná k dosažení C_{max}

T_{1/2} = poločas eliminace

AUC(0-8) = plocha pod křivkou plasmatické koncentrace v období 0-8 hod po užití dávky

Ae% = procento dávky vyloučené do moči v období 0-8 hod po užití dávky

NA = údaj není k dispozici

Distribuce

Gabapentin se neváže na plasmatické bílkoviny a jeho distribuční objem je 57,7 litrů. U pacientů s epilepsií dosahují koncentrace gabapentinu v mozkomíšním moku přibližně 20 % plasmatických koncentrací v ustáleném stavu. Gabapentin je přítomen v mateřském mléce kojících žen.

Biotransformace

Gabapentin není v lidském těle metabolizován. Gabapentin neindukuje hepatální oxidázy se smíšenou funkcí, což jsou enzymy zajišťující metabolismus léků.

Eliminace

Gabapentin se vylučuje výhradně ledvinami v nezměněné podobě. Eliminační poločas gabapentinu nezávisí na dávce a v průměru činí 5 až 7 hodin.

U starších pacientů a u pacientů s poruchou funkce ledvin je plasmatická clearance gabapentinu snížena. Konstanta vylučování gabapentinu, plasmatická clearance a renální clearance jsou přímo úměrné clearance kreatininu.

Gabapentin se z plasmy odstraňuje hemodialýzou. U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo hemodialyzovaných pacientů se doporučuje úprava dávky (viz bod 4.2).

Farmakokinetika gabapentinu u dětí byla určována u 50 zdravých jedinců ve věku od 1 měsíce do 12 let. Obecně byly plasmatické koncentrace gabapentinu u dětí nad 5 let podobné jako plasmatické koncentrace gabapentinu u dospělých při dávkování v mg/kg.

Ve farmakokinetické studii s 24 zdravými pediatrickými pacienty ve věku 1 měsíc až 48 měsíců byla pozorována přibližně o 30 % nižší expozice (AUC), nižší C_{max} a vyšší clearance v poměru k tělesné hmotnosti, ve srovnání s daty, dostupnými u dětí starších 5 let.

Linearita/nelinearita

Biologická dostupnost gabapentinu (frakce absorbované dávky) se snižuje se zvyšující se dávkou, což přenáší nelinearitu na farmakokinetické parametry, zahrnující parametry biologické dostupnosti (F), např. Ae%, CL/F, Vd/F. Eliminační farmakokinetiku (farmakokinetika parametrů, které nezahrnují F jako je

CL_r a t_{1/2}) lze nejlépe popsat lineární farmakokinetikou. Plasmatické koncentrace gabapentinu v ustáleném stavu jsou předvídatelné z údajů při použití jednorázové dávky.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kancerogeneze

Gabapentin byl podáván v potravě myším v dávkách 200, 600 a 2000 mg/kg/den a potkanům v dávkách 250, 1000 a 2000 mg/kg/den po dobu dvou let. Statisticky významné zvýšení incidence nádorů acinárních buněk pankreatu bylo zjištěno pouze u samců potkanů při nejvyšší dávce. Maximální plasmatické koncentrace byly u potkanů při dávce 2000 mg/kg/den desetkrát vyšší, než plasmatické koncentrace u lidí, kteří dostávali dávku 3600 mg/den. Nádory acinárních buněk pankreatu u samců potkanů jsou malignity nízkého stupně, neovlivnily přežívání, nemetastazovaly ani se nešířily do okolních tkání, a podobaly se nádorům, pozorovaným u současně hodnocených kontrolních zvířat. Význam těchto nádorů acinárních buněk pankreatu u samců potkanů z hlediska karcinogenního rizika u člověka není zřejmý.

Mutogeneze

Gabapentin nevykazoval žádný genotoxický potenciál. *In vitro* nebyl ve standardních vyšetřeních s použitím bakteriálních nebo savčích buněk mutagenní. Gabapentin neindukoval v savčích buňkách *in vitro* ani *in vivo* strukturální chromozomální aberace a neindukoval tvorbu mikrojader v kostní dřeni křečků.

Poruchy fertility

Při dávkách až 2000 mg/kg (přibližně pětinasobek maximální denní dávky u člověka vypočítané podle mg/m²) nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na fertilitu ani reprodukci u potkanů.

Teratogeneze

Při dávkách u myši 50krát vyšších, u potkanů 30krát vyšších a u králíků 25krát vyšších, než je denní dávka 3600 mg u člověka, nezvýšil gabapentin incidenci malformací ve srovnání s kontrolními zvířaty (uvedené hodnoty jsou čtyř, pěti a osminásobkem denní dávky u člověka vypočítané podle mg/m²).

Gabapentin indukoval u hlodavců zpomalenou osifikaci lebky, obratlů, předních a zadních končetin, ukazující na retardaci růstu plodu. Tyto účinky se vyskytly v případech, kdy březí myši dostávaly perorálně dávky 1000 nebo 3000 mg/kg/den během organogeneze a kdy potkani dostávali dávky 500, 1000, nebo 2000 mg/kg před pářením a během něj a po celou dobu gestace. Tyto dávky jsou přibližně jedno- až pětinasobkem dávky 3600 mg u člověka vypočtené podle mg/m².

U březích myši, které dostávaly dávky 500 mg/kg/den (přibližně polovina denní dávky u člověka vypočtená podle mg/m²) nebyly pozorovány žádné účinky.

Ve studii fertility a celkové reprodukce byly u potkanů, jimž byly podávány dávky 2000 mg/kg/den, v teratologické studii dávky 1500 mg/kg/den a v perinatální a postnatální studii dávky 500, 1000 a 2000 mg/kg/den byla pozorována zvýšená incidence hydroureteru a/nebo hydronefrózy. Význam těchto nálezů není znám, ale souvisely se zpomaleným vývojem. Tyto dávky jsou také přibližně jedno- až pětinasobkem dávky 3600 mg pro člověka vypočtené podle mg/m².

V teratologické studii u králíků se objevila zvýšená incidence postimplantačních ztrát plodu u březích králíků při dávkách 60, 300 a 1500 mg/kg/den podaných v období organogeneze. Tyto dávky jsou přibližně 0,3-8x vyšší než dávka pro člověka 3600 mg vypočítaná podle mg/m². Hranice bezpečnosti nejsou dostatečné k vyloučení rizika těchto účinků u lidí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tvrdé tobolky:

monohydrát laktosy
předbobtnalý kukuřičný škrob
mastek
magnesium-stearát

Vrchní část tvrdé tobolky:

červený oxid železitý (E 172)
žlutý oxid železitý (E 172)
oxid titaničitý (E 171)
želatina

Spodní část tvrdé tobolky

300 a 400 mg:

červený oxid železitý (E 172)
žlutý oxid železitý (E 172)
oxid titaničitý (E 171)
želatina

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

50, 100 tvrdých tobolek v bezbarvém průhledném PVC/PVDC/Al blistru, v papírové krabici
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapešť,
Maďarsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Gordius 300 mg tvrdé tobolky: 21/530/08-C

Gordius 400 mg tvrdé tobolky: 21/531/08-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. 9. 2008

Datum posledního prodloužení registrace: 21. 1. 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

25. 2. 2023