

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Gapenar 100 mg tvrdé tobolky
Gapenar 300 mg tvrdé tobolky
Gapenar 400 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 100 mg gabapentinu.
Jedna tvrdá tobolka obsahuje 300 mg gabapentinu.
Jedna tvrdá tobolka obsahuje 400 mg gabapentinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka (tobolka)

100mg tobolky jsou bílé/neprůhledné bílé tvrdé želatinové tobolky velikosti „3“ (délka tobolky 15,2–16,2 mm) s modrým potiskem „100“ na víčku a „IG“ na těle, obsahující bílý až téměř bílý prášek.
300mg tobolky jsou žluté/neprůhledné žluté tvrdé želatinové tobolky velikosti „1“ (délka tobolky 18,9–19,9 mm) s modrým potiskem „300“ na víčku a „IG“ na těle, obsahující bílý až téměř bílý prášek.

400mg tobolky jsou oranžové/neprůhledné oranžové tvrdé želatinové tobolky velikosti „0“ (délka tobolky 21,1–22,1 mm) s modrým potiskem „400“ na víčku a „IG“ na těle, obsahující bílý až téměř bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Epilepsie:

Gapenar je indikován jako přídatná léčba při léčbě parciálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní u dospělých a dětí od 6 let (viz bod 5.1).

Gapenar je indikován jako monoterapie při léčbě parciálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní u dospělých a dospívajících od 12 let.

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

V tabulce 1 je popsáno titrační schéma pro zahájení léčby u všech indikací, které se doporučuje pro dospělé a dospívající od 12 let. Doporučené dávkování pro děti mladší 12 let je popsáno samostatně níže.

Tabulka 1		
DÁVKOVACÍ SCHÉMA – ÚVODNÍ TITRACE		
1. den	2. den	3. den
300 mg 1x denně	300 mg 2x denně	300 mg 3x denně

Vysazení gabapentinu

Pokud je nutné léčbu gabapentinem ukončit, pak podle současné klinické praxe se doporučuje toto provádět postupně, po dobu alespoň jednoho týdne, nezávisle na indikaci.

Epilepsie

Epilepsie obvykle vyžaduje dlouhodobou léčbu. Dávkování je stanoveno ošetřujícím lékařem podle individuální snášenlivosti a účinnosti.

Dospělí a dospívající

V klinických studiích bylo účinné dávkovací rozmezí 900-3600 mg/den. Léčbu je možné zahájit podle titračního schématu popsaného v tabulce 1 nebo podáním dávky 300 mg 3x denně 1. den. Poté je možné dávku dále zvyšovat po 300 mg/den každé 2-3 dny až na maximální dávku 3600 mg/den, v závislosti na individuální odpovědi a snášenlivosti každého pacienta. U některých pacientů může být vhodná pomalejší titrace gabapentinu. Minimální doba k dosažení dávky 1800 mg/den je jeden týden, k dosažení 2400 mg/den dva týdny a k dosažení 3600 mg/den tři týdny. V dlouhodobých otevřených klinických studiích byly dobře tolerovány dávky až do 4800 mg/den. Celková denní dávka musí být rozdělena do 3 dílčích dávek. Aby se zabránilo výskytu průlomových (*breakthrough*) záchvatů, nesmí maximální interval mezi dvěma po sobě jdoucími dávkami překročit 12 hodin.

Děti ve věku od 6 let

Zahajovací dávka má být v rozmezí 10-15 mg/kg/den a účinné dávky je dosaženo postupnou titrací přibližně během 3 dnů. Účinná dávka gabapentinu u dětí od 6 let je 25-35 mg/kg/den. V dlouhodobé klinické studii byly dávky až do 50 mg/kg/den dobře snášeny. Celková denní dávka musí být rozdělena do 3 dílčích dávek, maximální interval mezi po sobě jdoucími dávkami nesmí překročit 12 hodin.

Pro optimalizaci léčby gabapentinem není nutná kontrola plazmatických hladin gabapentinu. Gabapentin může být dále používán v kombinaci s jinými antiepileptiky, bez obav o změny plazmatických koncentrací gabapentinu nebo sérových koncentrací jiných antiepileptik.

Periferní neuropatická bolest

Dospělí

Léčbu je možné zahájit podle titračního schématu popsaného v tabulce 1. Případně může být zahajovací dávka 900 mg/den podána ve 3 stejně velkých dílčích dávkách. Poté je možné dávku dále zvyšovat po 300 mg/den každé 2-3 dny až na maximální dávku 3600 mg/den, v závislosti na individuální odpovědi a snášenlivosti každého pacienta. U některých pacientů může být vhodná pomalejší titrace dávkování gabapentinu. Nejkratší doba k dosažení dávky 1800 mg/den je jeden týden, k dosažení 2400 mg/den dva týdny a k dosažení 3600 mg/den tři týdny.

Účinnost a bezpečnost při léčbě periferní neuropatické bolesti, jako je bolestivá diabetická neuropatie a postherpetická neuralgie, nebyla v klinických studiích zjišťována pro léčebné období delší než 5 měsíců. Vyžaduje-li pacient léčbu periferní neuropatické bolesti déle než 5 měsíců, musí ošetřující lékař vyhodnotit klinický stav pacienta a rozhodnout o nutnosti další léčby.

Pokyny pro všechny indikace

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

Starší pacienti (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 pacientů podstupujících hemodialýzu má být dávka upravena, jak je popsáno v tabulce 2. U pacientů s renální insuficiencí je možné použít gabapentin o síle 100 mg ve formě tobolek.

Tabulka 2	
DÁVKOVÁNÍ GABAPENTINU U DOSPĚLÝCH PODLE FUNKCE LEDVIN	
Clearance kreatininu (ml/min)	Celková denní dávka ^a (mg/den)
≥80	900-3600
50-79	600-1800
30-49	300-900
15-29	150 ^b -600
<15 ^c	150 ^b -300

^a Celkovou denní dávku je nutno podávat ve 3 dílčích dávkách. Snížené dávkování je pro pacienty s poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 79 ml/min).

^b Denní dávka 150 mg se podává jako 300 mg obden.

^c U pacientů s clearance kreatininu < 15 ml/min se denní dávka snižuje v poměru ke clearance kreatininu (např. pacient s clearance kreatininu 7,5 ml/min má užívat polovinu denní dávky pacienta s clearance kreatininu 15 ml/min).

Použití u pacientů podstupujících hemodialýzu

U anurických pacientů podstupujících hemodialýzu, kteří dosud nedostávali gabapentin, se doporučuje nasycovací dávka 300 až 400 mg, a dále 200 až 300 mg gabapentinu po každých 4 hodinách hemodialýzy. Ve dnech, kdy neprobíhá hemodialýza, nemá léčba gabapentinem probíhat.

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 dalších 200-300 mg gabapentinu.

Způsob podání

Perorální podání.

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

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku 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 pomoc (viz bod 4.8).

Sebevražedné představy a chování

Během léčby antiepileptiky v různých indikacích byly u některých pacientů hlášeny sebevražedné myšlenky a chování. Metaanalýza randomizovaných placebem kontrolovaných klinických studií antiepileptik rovněž prokázala mírně zvýšené riziko sebevražedných myšlenek a chování.

Mechanismus vzniku tohoto rizika není znám. Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů léčených gabapentinem pozorovány případy sebevražedných představ a chování (viz bod 4.8).

Pacienti (a jejich pečovateli) musí být poučeni o nutnosti vyhledat lékařskou péči, objeví-li se známky sebevražedných myšlenek a chování. Proto mají být u pacientů sledovány známky sebevražedných myšlenek a chování a zvážena vhodná léčba. V případě sebevražedných myšlenek a chování je třeba zvážit přerušování léčby gabapentinem.

Akutní pankreatitida

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

Epileptické záchvaty

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

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

Tak jako u jiných antiepileptik bývá pokus o vysazení souběžné antiepileptické léčby u refrakterních pacientů, kteří dosud užívali více než jedno antiepileptikum, 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.

Léčba gabapentinem byla spojena se závratěmi a somnolencí, což by mohlo zvýšit výskyt náhodného zranění (pádu). Po uvedení přípravku 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.

Myasthenia gravis

Gabapentin je třeba používat s opatrností u pacientů s myasthenia gravis, protože po uvedení na trh byly hlášeny případy exacerbace myasthenia gravis v souvislosti s gabapentinem.

Souběžné použití s opioidy a jinými přípravky tlumícími CNS

U pacientů, kteří vyžadují souběžnou léčbu s přípravky tlumícími centrální nervový systém (CNS), včetně opioidů, je třeba pečlivě sledovat příznaky útlumu CNS, jako je somnolence, sedace a respirační deprese. U pacientů, kteří užívají gabapentin a morfin současně může dojít ke zvýšení koncentrace gabapentinu. Dávka gabapentinu nebo souběžně užívaných přípravků tlumících CNS, včetně opioidů, má být přiměřeně snížena (viz bod 4.5).

Při předepisování gabapentinu současně 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 (od 65 let)

U pacientů ve věku od 65 let nebyly prováděny systematické studie s gabapentinem. V jedné dvojité zaslepené studii neuropatické bolesti se u pacientů ve věku od 65 let 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 hodnoceny. 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, nebo po snížení jeho dávky byly pozorovány příznaky z vysazení (viz bod 4.8). Pacient by o tom měl být informován na začátku léčby. Nejčastěji hlášené příznaky zahrnují úzkost, insomnie, nauzeu, bolest, pocení, třes, bolest hlavy, depresi, neobvyklé pocity, závrať a malátnost. Výskyt příznaků z vysazení může být známkou lékové závislosti (viz bod 4.8). Pacient o tom má být informován na začátku léčby. Pokud má být gabapentin vysazen nebo má být jeho dávka smížena, 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 anebo použít tyto alternativní metody hned na počátku.

Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

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 použitím gabapentinu při souběžném podávání s přípravky tlumícími CNS, včetně opioidů. V některých z těchto hlášení považovali autoři tuto 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 souvisejícími se zneužíváním návykových látek.

Ve studii se zdravými dobrovolníky (n=12) byly 2 hodiny před podáním 600mg tobolky gabapentinu podávány tobolky morfinu s řízeným uvolňováním (60 mg). 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 útlumu CNS, jako je somnolence, sedace a respirační deprese a přiměřeně snížit dávku gabapentinu nebo opioidu.

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

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

Současné podání gabapentinu a perorální antikoncepce obsahující norethisteron a/nebo ethinylestradiol neovlivňuje farmakokinetiku v ustáleném stavu ani jedné z těchto 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 související s epilepsií a antiepileptiky (AED) obecně

Ženám ve fertilním věku, a zvláště ženám plánujícím těhotenství a ženám, které jsou těhotné, mají být poskytnuty odborné informace týkající se potenciálního rizika pro plod způsobeného záchvaty i antiepileptiky. Potřeba antiepileptické léčby má být přezkoumána, pokud žena plánuje otěhotnět. U žen léčených kvůli epilepsii nemá být prováděno žádné náhlé přerušení antiepileptické léčby, protože by to mohlo vést k průlomovým (*breakthrough*) záchvatům, které mohou mít závažné následky pro matku i dítě. Kdykoli je to možné, má být preferována monoterapie, protože léčba více antiepileptiky může být spojena s vyšším rizikem vrozených malformací než monoterapie, v závislosti na použitých antiepileptících.

Riziko související s gabapentinem

Gabapentin přechází u člověka placentou.

Údaje ze severské observační studie, která zahrnovala více než 1700 těhotenství vystavených gabapentinu v prvním trimestru neprokázaly vyšší riziko závažných vrozených malformací u dětí vystavených gabapentinu ve srovnání s neexponovanými dětmi a ve srovnání s dětmi vystavenými pregabalinu, lamotriginu a pregabalinu nebo lamotriginu. Stejně tak nebylo pozorováno zvýšené riziko neurovývojových poruch u dětí vystavených gabapentinu během těhotenství.

Existují omezené důkazy o vyšším riziku nízké porodní hmotnosti a předčasného porodu, ale ne o narození mrtvého dítěte, nízké porodní hmotnosti vzhledem ke gestačnímu věku, nízkém skóre podle Apgarové po 5 minutách a mikrocefalii u novorozenců žen vystavených gabapentinu.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Gabapentin lze použít během prvního trimestru těhotenství, pokud je to klinicky nutné. 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 lidského mateřského mléka. Protože nelze vyloučit nežádoucí účinky u kojených dětí, 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 malý až mírný vliv na schopnost řídit auto nebo obsluhovat stroje. Gabapentin působí na centrální nervovou soustavu a může vyvolat ospalost, závratě nebo jiné podobné příznaky. I kdyby byly tyto příznaky malého nebo mírného 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 během klinických studií s epilepsií (přídavná léčba i monoterapie) a neuropatickou bolestí jsou uvedeny společně, seřazené podle tříd orgánových systémů a četnosti (velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$) a vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$). Byl-li nežádoucí účinek pozorován v klinických studiích s odlišnými četnostmi, je uveden s nejvyšší hlášenou četností. Další nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh jsou níže uvedeny kurzívou s četností není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci kategorie četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle snižující se závažnosti.

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	
Velmi časté	virová 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 známky a příznaky), anafylaxe (viz bod 4.4).</i>
Poruchy metabolismu a výživy	
Časté	anorexie, zvýšená chuť k jídlu
Méně časté	hyperglykémie (nejčastěji pozorována u pacientů s onemocněním diabetes mellitus)
Vzácné	hypoglykémie (nejčastěji pozorovat u pacientů s onemocněním diabetes mellitus)
Není známo	<i>hyponatrémie</i>
Psychiatrické poruchy	
Časté	hostilita, zmatenost a emoční labilita, deprese, úzkost, nervozita, abnormální myšlení
Méně časté	agitovanost
Není známo	<i>sebevražedné myšlenky, halucinace, léková závislost</i>
Poruchy nervového systému	
Velmi časté	somnolence, závratě, ataxie
Časté	konvulze, hyperkineze, dysartrie, amnézie, tremor, insomnie, bolest hlavy, pocity jako je parestézie, hypestézie, porucha koordinace, nystagmus, zvýšení, snížení nebo absence reflexů
Méně časté	hypokineze, mentální poruchy
Vzácné	ztráta vědomí
Není známo	<i>jiné poruchy hybnosti (např. choreoatetóza, dyskineze, dystonie)</i>
Poruchy oka	
Časté	poruchy zraku jako je amblyopie, diplopie
Poruchy ucha a labyrintu	
Časté	vertigo
Není známo	<i>tinnitus</i>
Srdeční poruchy	
Méně časté	palpitace
Cévní poruchy	
Časté	hypertenze, vazodilatace
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Časté	dušnost, bronchitida, faryngitida, kašel, rhinitida
Vzácné	respirační deprese
Gastrointestinální poruchy	
Časté	zvracení, nauzea, anomálie zubů, gingivitida, průjem, bolest břicha, dyspepsie, zácpa, sucho v ústech nebo hrdle, flatulence
Méně časté	dysfagie
Není známo	<i>pankreatitida</i>
Poruchy jater a žlučových cest	
Není známo	<i>hepatitida, žloutenka</i>

Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Časté	edém obličeje, purpura, nejčastěji popsána jako podlitiny z fyzického traumatu, vyrážka, pruritus, akné
Není známo	<i>Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, angioedém, erythema multiforme, alopecie, léková reakce s eosinofilií a systémovými příznaky (viz bod 4.4)</i>
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Časté	artralgie, myalgie, bolest zad, fascikulace
Není známo	<i>rhabdomyolýza, myoklonus, exacerbace myasthenia gravis</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 edém, abnormální chůze, astenie, bolest, malátnost, příznaky podobné chřipce
Méně časté	generalizovaný edém
Není známo	<i>příznaky z vysazení *, bolest na hrudi. Byly hlášeny náhlé nevysvětlitelné úmrtí, u kterých nebyla zjištěna příčinná souvislost s léčbou gabapentinem.</i>
Vyšetření	
Časté	snížení počtu bílých krvinek (WBC), nárůst tělesné hmotnosti
Méně časté	zvýšení funkčních jaterních testů AST, ALT a bilirubinu
Není známo	<i>zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy v krvi</i>
Poranění, otravy a procedurální komplikace	
Časté	náhodný úraz, zlomenina, odřeniny
Méně časté	pád

* Po přerušení krátkodobé i dlouhodobé léčby gabapentinem nebo po snížení jeho dávky, byly pozorovány příznaky z vysazení. Příznaky z vysazení se mohou objevit krátce po vysazení nebo snížení dávky, obvykle do 48 hodin (viz bod 4.4).

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

U pacientů podstupujících hemodialýzu v konečném stadiu renálního selhání byla hlášena myopatie se zvýšenými hladinami kreatinkinázy.

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

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 prostřednictvím webového formuláře

sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:
Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
email: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Při předávkování gabapentinem v dávkách až 49 g nebyla pozorována akutní, život ohrožující toxicita. Mezi příznaky předávkování patřily závratě, dvojité vidění, nezřetelná řeč, ospalost, ztráta vědomí, letargie a mírný průjem. Všichni pacienti se při podpůrné léčbě zcela zotavili. Snížená absorpce gabapentinu při vyšších dávkách může omezit absorpci léku v době předávkování, a tím minimalizovat toxicitu předávkování.

Předávkování gabapentinem, zejména v kombinaci s jinými přípravky tlumícími centrální nervový systém, může vést ke kómatu.

Ačkoli lze gabapentin odstranit hemodialýzou, na základě předchozích zkušeností to obvykle není nutné. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin však může být hemodialýza indikována.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná analgetika a antipyretika, gabapentinydy
ATC kód: N02BF01

Mechanismus účinku

Gabapentin snadno proniká do mozku a zabraňuje záchvatům u řady zvířecích modelů epilepsie. Gabapentin nemá afinitu k receptorům GABAA ani GABAB a nemění metabolismus GABA. Neváže se na jiné receptory neurotransmiterů v mozku a neinteraguje s sodíkovými kanály. Gabapentin se s vysokou afinitou váže na podjednotku $\alpha 2\delta$ (alfa-2-delta) napětově řízených vápníkových kanálů a předpokládá se, že vazba gabapentinu na podjednotku $\alpha 2\delta$ může mít podíl na antikonvulzivních účincích gabapentinu u zvířat. Široké spektrum screeningových testů nenaznačuje žádné jiné lékové cíle než $\alpha 2\delta$.

Důkazy z několika předklinických modelů naznačují, že farmakologická aktivita gabapentinu může být zprostředkována vazbou na $\alpha 2\delta$ prostřednictvím snížení uvolňování excitačních neurotransmiterů v oblastech centrálního nervového systému. Taková aktivita může být základem antikonvulzivní aktivity gabapentinu. Relevance těchto účinků gabapentinu pro antikonvulzivní účinky u člověka zatím nebyla stanovena.

Gabapentin také vykazuje účinnost v několika předklinických modelech bolesti u zvířat. Specifická vazba gabapentinu na podjednotku $\alpha 2\delta$ má podle předpokladů za následek několik různých účinků, které mohou být zodpovědné za analgetickou aktivitu v modelech u zvířat. Analgetické účinky gabapentinu se mohou projevovat v míše i ve vyšších mozkových centrech prostřednictvím interakcí se sestupnými inhibičními drahami bolesti. Relevance těchto předklinických vlastností pro klinický účinek u člověka není známa.

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinická studie přídatné léčby parciálních záchvatů u pediatrických pacientů ve věku od 3 do 12 let prokázala numerický, ale statisticky nevýznamný rozdíl v 50% míře odpovědi ve prospěch skupiny s

gabapentinem ve srovnání s placebem. Dodatečné post-hoc analýzy míry odpovědi podle věku neprokázaly statisticky významný vliv věku, a to ani jako spojitě, ani jako dichotomické proměnné (věkové skupiny 3–5 a 6–12 let). Údaje z této dodatečné post-hoc analýzy jsou shrnuty v následující tabulce:

Odpověď ($\geq 50\%$ zlepšení) podle léčby a věku populace MITT*			
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

*Modifikovaná populace s úmyslem léčit (MITT, *modified intend to treat*) byla definována jako všichni pacienti randomizovaní k léčbě studijní medikací, kteří měli k dispozici vyhodnotitelné deníky záchvatů za 28 dní během základní i dvojité zaslepené fáze.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

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

Farmakokinetika gabapentinu není ovlivněna opakovaným podáváním. Ačkoli byly plazmatické koncentrace gabapentinu v klinických studiích obecně mezi 2 $\mu\text{g/ml}$ a 20 $\mu\text{g/ml}$, tyto koncentrace nebyly prediktivní pro bezpečnost nebo účinnost. Farmakokinetické parametry jsou uvedeny v tabulce 3.

Tabulka 3						
SOUHRN PRŮMĚRNÝCH (%CV) FARMACOKINETICKÝCH PARAMETRŮ GABAPENTINU V USTÁLENÉM STAVU PO PODÁNÍ KAŽDÝCH OSMI HODIN						
Farmakokinetický parametr	300 mg (n=7)		400 (n=14)		800 mg (n=14)	
	Průměr	%CV	Průměr	%CV	Průměr	%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)
$C_{\max}$ = Maximální plazmatická koncentrace v ustáleném stavu $t_{\max}$ = doba nutná k dosažení $C_{\max}$ $T_{1/2}$ = Eliminační poločas AUC(0-8) = plocha pod křivkou plazmatické koncentrace v ustáleném stavu od času 0 do 8 hodin po podání dávky Ae% = Procento dávky vyloučené v nezměněné formě močí od 0 do 8 hodin po podání dávky NA = Není k dispozici						

Distribuce

Gabapentin se neváže na plazmatické proteiny a má distribuční objem 57,7 litrů. U pacientů s epilepsií jsou koncentrace gabapentinu v mozkomíšním moku (CSF) přibližně 20 % odpovídajících minimálních plazmatických koncentrací v ustáleném stavu. Gabapentin je přítomen v mateřském mléce kojících žen.

Biotransformace

Gabapentin není u člověka metabolizován. Gabapentin neindukuje tvorbu jaterních enzymů zodpovědných za metabolismus jiných léků (oxidázy se smíšenou funkcí).

Eliminace

Gabapentin se vylučuje výhradně renální exkrecí v enzměněné podobě. Eliminační poločas gabapentinu je nezávislý na dávce a činí v průměru 5 až 7 hodin.

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

Gabapentin se odstraňuje z plazmy hemodialýzou. U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo podstupujících hemodialýzu se doporučuje úprava dávkování (viz bod 4.2).

Farmakokinetika gabapentinu u dětí byla stanovena u 50 zdravých subjektů ve věku od 1 měsíce do 12 let. Obecně jsou plazmatické koncentrace gabapentinu u dětí > 5 let podobné jako u dospělých při dávkování v mg/kg.

Ve farmakokinetické studii u 24 zdravých pediatrických subjektů ve věku od 1 měsíce do 48 měsíců byla pozorována přibližně o 30 % nižší expozice (AUC), nižší C_{max} a vyšší clearance na tělesnou hmotnost ve srovnání s dostupnými údaji u dětí starších 5 let.

Linearita/nelinearita

Biologická dostupnost gabapentinu (frakce absorbované dávky) klesá s rostoucí dávkou, což způsobuje nelinearitu farmakokinetických parametrů, které zahrnují parametr biologické dostupnosti (F), např. $Ae\%$, Cl/F , Vd/F . Eliminační farmakokinetika (farmakokinetické parametry, které nezahrnují F, jako jsou Cl_r a $T_{1/2}$) je nejlépe popsána lineární farmakokinetikou. Koncentrace gabapentinu v plazmě v rovnovážném stavu lze předpovědět na základě údajů o jednorázové dávce.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kancerogenita

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 významný nárůst incidence nádorů acinárních buněk pankreatu byl zjištěn pouze u samců potkanů při nejvyšší dávce. Maximální plazmatické koncentrace léku u potkanů při dávce 2000 mg/kg/den jsou 10krát vyšší než plazmatické koncentrace u člověka při dávce 3600 mg/den. Nádory acinárních buněk pankreatu u samců potkanů jsou maligní nádory nízkého stupně, neměly vliv na přežití, nemetastazovaly ani neinvadovaly okolní tkáň a byly podobné nádorům pozorovaným u souběžných kontrolních skupin. Relevance těchto nádorů acinárních buněk pankreatu u samců potkanů pro kancerogenní riziko u člověka není jasná.

Mutagenita

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

Poruchy fertility

U potkanů nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na fertilitu nebo reprodukci při dávkách do 2000 mg/kg (přibližně pětinasobek maximální denní dávky pro člověka na základě mg/m^2 povrchu těla).

Teratogenita

Gabapentin nezvýšil výskyt malformací ve srovnání s kontrolními skupinami u potomků myší, potkanů nebo králíků při dávkách až 50, 30 a 25krát vyšších než denní dávka pro člověka 3600 mg (čtyřikrát, pětkrát nebo osmkrát vyšší než denní dávka pro člověka na základě mg/m²).

Gabapentin vyvolal opožděnou osifikaci lebky, obratlů, předních a zadních končetin u hlodavců, což svědčí o zpomalení růstu plodu. Tyto účinky se vyskytly, když březí myši dostávaly perorální dávky 1000 nebo 3000 mg/kg/den během organogeneze a u potkanů, kterým bylo podáno 2000 mg/kg před a během páření a po celou dobu březosti. Tyto dávky jsou přibližně 1 až 5krát vyšší než dávka pro člověka 3600 mg na základě mg/m².

U březích myší, kterým bylo podáváno 500 mg/kg/den (přibližně 1/2 denní dávky pro člověka na základě mg/m²), nebyly pozorovány žádné účinky.

Zvýšený výskyt hydrourteru a/nebo hydronefrózy byl pozorován u potkanů, kterým bylo podáváno 2000 mg/kg/den ve studii fertility a obecné reprodukce, 1500 mg/kg/den ve studii teratogenity a 500, 1000 a 2000 mg/kg/den v perinatální a postnatální studii. Význam těchto nálezů není znám, ale byly spojeny se zpožděným vývojem. Tyto dávky jsou také přibližně 1 až 5krát vyšší než dávka pro člověka 3600 mg na mg/m².

V studii teratogenity na králících došlo ke zvýšenému výskytu ztráty plodu po implantaci u březích králíků, kterým bylo během organogeneze podáváno 60, 300 a 1500 mg/kg/den. Tyto dávky jsou přibližně 0,3 až 8krát vyšší než denní dávka pro člověka 3600 mg na základě mg/m². Bezpečnostní rozpětí není dostatečné k vyloučení rizika těchto účinků u člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolek:

Kukuřičný škrob

Mannitol

Mastek

Tobolka:

Želatina

Čištěná voda

Oxid titaničitý (E 171)

Natrium-lauryl-sulfát

Žlutý oxid železitý (E 172) – 300 mg, 400 mg

Červený oxid železitý (E 172) – 400 mg

Potiskový inkoust:

Šelak

Propylenglykol

Koncentrovaný roztok amoniaku

Hlinitý lak indigokarmínu (E 132)

6.2 Inkompatibilita

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání

6.5 Druh obalu a obsah balení

Přípravek Gapenar se dodává v blistrech sestávajících z hladkého hliníkového materiálu a PVC/PVDC fólie.

Přípravek Gapenar 100 mg je dostupný v baleních blistrů obsahujících 20, 50, 90, 100 a 200 tobolek. Přípravky Gapenar 300 mg a Gapenar 400 mg jsou dostupné v baleních blistrů obsahujících 30, 50, 90, 100 a 200 tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Gapenar 100 mg tvrdé tobolky:	21/206/22-C
Gapenar 300 mg tvrdé tobolky:	21/207/22-C
Gapenar 400 mg tvrdé tobolky:	21/208/22-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 10. 9. 2026
Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

10. 9. 2026