

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Grimodin 300 mg tvrdé tobolky

Grimodin 400 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna 300mg tvrdá tobolka obsahuje gabapentinum 300 mg.

Jedna 400mg tvrdá tobolka obsahuje gabapentinum 400 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna 300mg tvrdá tobolka obsahuje 42,75 mg laktosy (ve formě monohydrátu).

Jedna 400mg tvrdá tobolka obsahuje 57 mg laktosy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Grimodin 300 mg tvrdé tobolky: tvrdé tobolky č. 0 se zeleným víčkem a bílým tělem obsahující bílý až téměř bílý prášek.

Grimodin 400 mg tvrdé tobolky: tvrdé tobolky č. 0 se zeleným víčkem a bílým tělem obsahující bílý až téměř bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Epilepsie

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

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

Léčba periferní neuropatické bolesti

Grimodin 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 věku. Doporučené dávkování pro děti mladší 12 let je popsáno samostatně ve zvláštním pododstavci dále v tomto bodu.

| |
|---------------------------------------|
| Tabulka 1 |
| Dávkovací schéma – zahajovací titrace |

| 1. den | 2. den | 3. den |
|---------------------|----------------------|----------------------|
| 300 mg jednou denně | 300 mg dvakrát denně | 300 mg třikrát denně |

Vysazení gabapentinu

Pokud je nutné léčbu gabapentinem ukončit, pak podle současné klinické praxe je nutné toto provádět postupně, po dobu alespoň jednoho týdne, a to u každé indikace.

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 až 3600 mg/den. Léčbu je možné zahájit podle titračního schématu popsaného v tabulce 1 nebo podáním dávky 300 mg třikrát denně v 1. den. Poté je možné dávku dále zvyšovat o 300 mg/den každé 2 až 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. Nejkratší doba k dosažení dávky 1800 mg/den je jeden týden, k dosažení dávky 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, maximální interval mezi dvěma dávkami nesmí překročit 12 hodin, aby se zabránilo nástupu křečí.

Pediatrická populace (od 6 let a starší):

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

Pro optimalizaci léčby gabapentinem není nutná kontrola plazmatických hladin gabapentinu. Gabapentin může být také používán v kombinaci s jinými antiepileptickými léčivými přípravky, bez obav ze změny plazmatických koncentrací gabapentinu nebo sérové koncentrace jiných léčivých přípravků na epilepsii.

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 dávkách. Poté je možné dávku dále zvyšovat o 300 mg/den každé 2 až 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. Nejkratší doba k dosažení dávky 1800 mg/den je jeden týden, k dosažení dávky 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 léčebném období delším než 5 měsíců v klinických studiích zjišťována. Potřebuje-li pacient léčbu periferní neuropatické bolesti déle než 5 měsíců, musí ošetřující lékař vyhodnotit klinický stav pacienta a stanovit potřebu další léčby.

Pokyny pro všechny indikace

Zvyšování dávky u pacientů s celkově špatným zdravotním stavem, tj. s nízkou tělesnou hmotností, po transplantacích orgánů 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 se zhoršenou funkcí ledvin a/nebo u dialyzovaných pacientů se doporučuje dávku upravit podle tabulky 2. Pro pacienty s insuficiencí ledvin lze použít tobolky s obsahem 100 mg gabapentinu.

| Tabulka 2 | |
|---|---|
| Dávka 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 rozdělit do 3 dílčích dávek. Snižené dávkování je pro pacienty s poškozením 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 je nutné denní dávku snížit v poměru ke clearance kreatininu (např. pacient s clearance kreatininu 7,5 ml/min by měl 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 úvodní dávka 300 až 400 mg, a dále 200 až 300 mg gabapentinu po každých 4 hodinách hemodialýzy. Ve dnech bez hemodialýzy, se léčba gabapentinem nemá podávat.

Pro pacienty s poškozením 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 až 300 mg gabapentinu.

Způsob podání

Perorální podání.

Grimodin lze podat s jídlem nebo bez jídla a je nutno jej spolknout vcelku a zapít dostatečným množstvím tekutiny (např. sklenicí vody).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo 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 antiepileptiky v několika indikacích byly hlášeny sebevražedné myšlenky a chování. Metaanalýza randomizovaných, placebem kontrolovaných studií antiepileptik rovněž ukázala mírný nárůst rizika sebevražedných myšlenek a chování. Mechanismy těchto rizik nejsou známy. Po uvedení na trh byly pozorovány sebevražedné myšlenky a chování u pacientů léčených gabapentinem (viz bod 4.8).

Pacienti (a jejich ošetřovatelé) musí být upozorněni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich objeví známky sebevražedných myšlenek nebo chování. Pacienti by měli být monitorováni s ohledem na známky sebevražedných myšlenek a chování, přičemž je nutno zvážit příslušnou léčbu. Pokud se objeví sebevražedné myšlenky a chování, mělo by být zváženo přerušování 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 léčivých přípravků 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 současně podávaných antiepileptik při léčbě refrakterních pacientů s více než jedním antiepileptikem, a zavedení monoterapie gabapentinem, málo úspěšný.

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

Závratě, somnolence, zmatenost, ztráta vědomí a mentální poruchy

Léčba gabapentinem byla spojena se závratěmi a somnolencí, což by mohlo u starší populace 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 neseznámí s potenciálními účinky tohoto léčivého přípravku.

Souběžné užití s opioidy a jinými látkami tlumícími CNS

U pacientů, kteří vyžadují souběžnou léčbu léčiv, která tlumí centrální nervový systém (CNS), včetně opioidů, je třeba pečlivě sledovat příznaky deprese 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 souběžné léčby léčiv tlumícími CNS, včetně opioidů, má být přiměřeně snížena (viz bod 4.5).

Při předepisování gabapentinu současně s opioidy se doporučuje opatrnost kvůli riziku deprese CNS. V populační, observační, vnořené studii případů a kontrol uživatelů opioidů bylo současné předepisování opioidů a gabapentinu spojeno se zvýšeným rizikem úmrtí souvisejícím s opioidy ve

srovnání s užíváním samotných opioidů (korigovaný 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.

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.

Starší pacienti (ve věku nad 65 let)

U pacientů ve věku 65 let a starších nebyly systematické studie s gabapentinem prováděny. V jedné dvojitě zaslepené studii s pacienty s neuropatickou bolestí se somnolence, periferní otoky a astenie u pacientů ve věku 65 let a více objevily v poněkud vyšším procentu než u mladších pacientů. Bez ohledu na tato zjištění klinické výzkumy u této věkové skupiny nenaznačují, že by byl profil nežádoucích účinků jiný než u mladších pacientů.

Pediatrická populace

Účinky dlouhodobé léčby (delší než 36 týdnů) gabapentinem na učení, inteligenci a vývoj dětí a dospívajících nebyly adekvátně studovány. Přínosy dlouhodobé léčby je proto nutné zvážit oproti potenciálním rizikům této terapie.

Nesprávné použití, možnost zneužívání léku 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 o tom má být informován na začátku léčby. Nejčastěji hlášené příznaky zahrnují úzkost, insomni, nauzeu, bolesti, pocení, třes, bolest hlavy, depresi, neobvyklé pocity, závrať a malátnost. Výskyt příznaků z vysazení může být známkou lékové závislosti. Pokud má být gabapentin vysazen nebo má být jeho dávka snížena, doporučuje se, aby byl vysazován postupně po dobu minimálně 1 týdne nezávisle na indikaci (viz bod 4.2).

Laboratorní testy

Při semikvantitativním stanovení celkové bílkoviny v moči testovacími proužky se mohou objevit falešně pozitivní výsledky. Proto se doporučuje ověřit takovýto pozitivní výsledek proužkového testu metodami založenými na odlišných analytických principech jako je Biuretova metoda, turbidimetrická nebo barvivo vážící metoda anebo použít tyto alternativní metody hned na počátku.

Laktosa

Tvrdé tobolky přípravku Grimodin obsahují 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 spojených s použitím gabapentinu při současném podávání s látkami tlumícími CNS, včetně opioidů. V některých z těchto hlášení považovali autoři kombinaci gabapentinu s opioidy za zvláštní problém u oslabených pacientů, u starších osob, u pacientů se závažným základním respiračním onemocněním, s polypragmazií a u pacientů s poruchami spojenými se zneužíváním návykových látek.

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

Interakce mezi gabapentinem a fenobarbitalem, fenytoinem, kyselinou valproovou a karbamazepinem nebyly pozorovány.

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

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

Současné podávání gabapentinu a antacid obsahujících hliník a hořčík snižuje biologickou dostupnost gabapentinu až o 24 %. Doporučuje se podávat gabapentin nejdříve dvě hodiny po podání antacida.

Probenecid nemění vylučování gabapentinu ledvinami.

Nepředpokládá se, že by mírně snížené vylučování gabapentinu ledvinami, pozorované při současném podávání cimetidinu, mělo klinický význam.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Riziko spojené s epilepsií a antiepileptiky (AED) obecně

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

Riziko spojené s gabapentinem

Gabapentin prostupuje lidskou placentou.

Údaje ze severské observační studie, která zahrnovala více než 1700 těhotenství vystavených gabapentinu v prvním trimestru, neprokázaly vyšší riziko závažných vrozených malformací u populace vystavené gabapentinu ve srovnání s neexponovanou populací a ve srovnání s populací vystavenou pregabalínu, lamotrigínu a pregabalínu nebo lamotrigínu. 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, porodní hmotností nízké vzhledem ke gestačnímu věku, nízkém Apgar skóre po 5 minutách a mikrocefalii u novorozenců žen vystavených gabapentinu.

Studie se zvířaty 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 mateřského mléka. Protože účinky u kojenců nejsou známy, je nutné podávat gabapentin kojícím matkám s opatrností. Gabapentin lze podávat kojícím matkám pouze tehdy, pokud přínos jednoznačně převyšuje 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 dopravní prostředky nebo obsluhovat stroje. Gabapentin působí na centrální nervový systém a může vyvolat ospalost, závratě 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 po zvýšení dávky.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky pozorované z klinických studií s epilepsií (přídavná léčba i monoterapie) a neuropatickou bolestí jsou uvedeny společně, seřazené podle kategorie a četnosti:

velmi časté (>1/10);

časté (>1/100, <1/10);

méně časté (>1/1 000, <1/100)

vzácné (>1/10 000; <1/1 000);

velmi vzácné (<1/10 000);

není známo (z dostupných údajů nelze určit).

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 s četností není známo jsou uvedeny kurzívou níže.

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

| Orgánový systém | 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 přecitlivělosti, systémová reakce s různými projevy, které mohou zahrnovat horečku, vyrážku, hepatitidu, lymfadenopatii, eozinofilii, případně jiné projevy a příznaky</i> |

| | |
|---|---|
| | <i>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 myšlenky, halucinace, léková závislost</i> |
| Poruchy nervového systému | |
| Velmi časté | somnolence, závratě, ataxie |
| Časté | křeče, hyperkineze, dysartrie, amnézie, tremor, insomnie, bolest hlavy, pocity jako je 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 vidění 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 | dyspnoe, bronchitida, faryngitida, kašel, rhinitida |
| Vzácné | respirační deprese |
| Gastrointestinální poruchy | |
| Časté | zvracení, nauzea, anomálie zubů, gingivitida, průjem, bolest břicha, dyspepsie, zácpa, sucho v ústech nebo v 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 tkáň | |
| 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, vyrážka způsobená léky s eozinofilií a systémovými projevy (viz bod 4.4)</i> |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň | |
| Časté | artralgie, myalgie, bolest zad, fascikulace |
| Není známo | <i>rhabdomyolýza, myoklonus, exacerbace myasthenia gravis</i> |
| Poruchy ledvin a močových cest | |
| Není známo | <i>akutní renální selhání, 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 | únavy, horečka |
| Časté | periferní edémy, abnormální chůze, astenie, bolest, malátnost, příznaky podobné chřipce |
| Méně časté | generalizované otoky |
| Není známo | <i>reakce z vysazení*, bolest na hrudi. Byla hlášena náhlá nevysvětlitelná úmrtí, u kterých nebyla zjištěna příčinná souvislost s léčbou gabapentinem</i> |
| Vyšetření | |
| Časté | snížení počtu bílých krvinek, přírůstek tělesné hmotnosti |
| Méně časté | zvýšení funkčních jaterních testů SGOT (AST), SGPT (ALT) a bilirubinu |
| Není známo | <i>zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy</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. Příčinná souvislost s gabapentinem není jasná (viz bod 4.4).

U pacientů podstupujících hemodialýzu v terminálním stadiu ledvinového selhání byla hlášena myopatie se zvýšenými hladinami kreatinínázy.

Pediatrická populace

Pouze v klinických studiích u dětí byly hlášeny infekce dýchacích cest, otitis media, křeče a bronchitida. Kromě toho bylo v klinických studiích u dětí častěji hlášeno agresivní chování a hyperkinezie.

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

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Při předávkování až 49 g gabapentinu nebyla pozorována akutní, život ohrožující toxicita. Symptomy předávkování zahrnovaly závratě, dvojité vidění, poruchy artikulace, ospalost, ztrátu vědomí, letargii a mírný průjem. Všichni pacienti se po podpůrné léčbě zotavili. Snížená absorpce gabapentinu při vysokých dávkách může omezit absorpci léčiva při předávkování a tím minimalizovat toxicitu po předávkování.

Předávkování gabapentinem, zvláště v kombinaci s jinými léky působícími na útlum CNS, může vyústit v kóma.

I když lze gabapentin odstranit hemodialýzou, není podle zkušeností obvykle zapotřebí. U pacientů s těžkou poruchou ledvin však může být hemodialýza indikována.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Analgetika, gabapentinoidy

ATC kód: N02BF01

Mechanismus účinku

Gabapentin snadno prostupuje do mozku a zabraňuje záchvatům v řadě zvířecích modelů epilepsie. Gabapentin nemá afinitu k receptoru GABAA ani k receptoru GABAB 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) napětíově 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 léčivého přípravku 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 páteřní 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 od 3 do 12 let ukázala numerický, ovšem nikoliv statisticky významný, rozdíl při dosahování 50% míry odpovědi ve prospěch skupiny léčené gabapentinem v porovnání s placebem. Doplňující post-hoc analýza odpovědi na léčbu podle věku neprokázala statisticky významný vliv věku, ani jako kontinuální ani jako binární veličiny (věkové skupiny 3 až 5 a 6 až 12 let).

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

| Odpověď (≥50 % zlepšeno) na léčbu a věk 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 |

*Upravená „intent to treat“ populace (MITT) byla definována jako všichni pacienti randomizovaní do medikace studie, kteří zároveň měli vyhodnitelné 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 gabapentinu v plazmě dosaženo za 2 až 3 hodiny. Biologická dostupnost gabapentinu (frakce absorbované dávky) má tendenci klesat s rostoucí dávkou. Absolutní biologická dostupnost 300 mg tobolky je přibližně 60 %. Jídlo včetně tučné stravy nemá na farmakokinetiku gabapentinu žádný klinicky signifikantní vliv.

Farmakokinetika gabapentinu není ovlivněna opakovaným podáním. Přestože obecně byly v klinických studiích plazmatické koncentrace gabapentinu mezi 2 $\mu\text{g/ml}$ a 20 $\mu\text{g/ml}$, neměly tyto koncentrace s ohledem na bezpečnost a účinnost prediktivní hodnotu. Farmakokinetické parametry jsou uvedeny v tabulce 3.

Tabulka 3

Souhrn středních hodnot (%CV) farmakokinetických parametrů gabapentinu v ustáleném stavu při perorálním podávání každých 8 hodin

| Farmakokinetický parametr | 300 mg (n=7) | | 400 mg (n=14) | | 800 mg (n=14) | |
|---------------------------------------|-----------------|------|-----------------|------|-----------------|------|
| | Střední hodnota | %CV | Střední hodnota | %CV | Střední hodnota | %CV |
| C_{max} ($\mu\text{g/ml}$) | 4,02 | (24) | 5,74 | (38) | 8,71 | (29) |

| | | | | | | |
|---|------|------|------|------|------|------|
| t_{\max} (hod) | 2,7 | (18) | 2,1 | (54) | 1,6 | (76) |
| $T_{1/2}$ (hod) | 5,2 | (12) | 10,8 | (89) | 10,6 | (41) |
| $AUC_{(0-8)}$ ($\mu\text{g}\times\text{hod}/\text{ml}$) | 24,8 | (24) | 34,5 | (34) | 51,4 | (27) |
| $Ae\%$ (%) | ND | ND | 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 v čase 0 až 8 hodin po užití dávky

$Ae\%$ = procento dávky vyloučené v nezměněné formě do moči v čase 0 až 8 hodin po užití dávky

ND = údaj není dostupný

Distribuce

Gabapentin se neváže na plazmatické bílkoviny a jeho distribuční objem je 57,7 litrů. U pacientů s epilepsií dosahují koncentrace gabapentinu v mozkomíšním moku přibližně 20 % odpovídajících ustálených plazmatických koncentrací. Gabapentin je přítomen v mléce kojících matek.

Biotransformace

O metabolismu gabapentinu u lidí nejsou k dispozici žádné důkazy. Gabapentin neindukuje tvorbu jaterních enzymů, oxidáz se smíšenou funkcí, odpovědných za metabolismus tohoto léčivého přípravku.

Eliminace

Gabapentin se vylučuje nezměněný výhradně renální exkrecí. Eliminační poločas gabapentinu není závislý na dávce a pohybuje se v rozmezí 5 až 7 hodin.

U starších pacientů a pacientů s poruchou renálních funkcí je snížena plazmatická clearance gabapentinu.

Konstanta vylučování gabapentinu, plazmatická clearance a renální clearance jsou přímo úměrné clearance kreatininu.

Gabapentin lze z plazmy odstranit hemodialýzou. U pacientů se sníženou renální funkcí nebo podstupujících hemodialýzu se doporučuje úprava dávkování (viz bod 4.2).

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

Ve farmakokinetické studii u 24 zdravých pediatrických pacientů ve věku 1 až 48 měsíců byla ve srovnání s dostupnými vykazovanými údaji u dětí starších než 5 let pozorována přibližně o 30 % nižší expozice (AUC), nižší hodnoty C_{\max} a vyšší clearance v poměru k tělesné hmotnosti.

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 . Farmakokinetiku eliminace (farmakokinetika parametrů, které nezahrnují F jako je CL_r a $T_{1/2}$) lze nejlépe popsat lineární farmakokinetikou. Plazmatické koncentrace gabapentinu v ustáleném stavu lze předvídat z údajů pro jednorázovou dávku.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kancerogeneze

Gabapentin byl po dobu dvou let podáván v potravě myším v dávkách 200, 600 a 2000 mg/kg/den a

potkanům v dávkách 250, 1000 a 2000 mg/kg/den. Statisticky významné zvýšení incidence nádorů acinárních buněk pankreatu bylo zjištěno pouze u samců potkanů při nejvyšší dávce. Vrcholové plazmatické koncentrace u potkanů při dávce 2000 mg/kg/den byly 10krát vyšší než plazmatické koncentrace u lidí, kteří dostávali 3600 mg/den. Nádory acinárních buněk pankreatu u samců potkanů jsou malignitami 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 kancerogenního rizika pro člověka není jasný.

Mutageneze

Gabapentin nevykazoval genotoxický potenciál. *In vitro* nebyl gabapentin ve standardních testech na bakteriálních nebo savčích buňkách mutagení. Gabapentin neindukoval v savčích buňkách *in vitro* ani *in vivo* strukturální chromozomální aberace a neindukoval tvorbu mikrojader v kostní dřeni křečků.

Poruchy fertility

Nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na fertilitu či reprodukci potkanů při dávkách až 2000 mg/kg (přibližně pětinašobek maximální denní dávky pro člověka vypočítané podle mg/m² povrchu těla).

Teratogeneze

V porovnání s kontrolními zvířaty gabapentin nezvyšoval incidenci malformací u potomků myší, potkanů nebo králíků při dávkách 50, 30 resp. 25krát vyšších než je denní dávka pro člověka 3600 mg (čtyřnásobek, pětinašobek resp. osminásobek denní dávky vypočítané podle mg/m²).

Gabapentin u hlodavců indukoval zpožděné osifikace lebky, páteře, předních i zadních končetin, což ukazuje na retardaci fetálního růstu. Tyto účinky se projevíly po podání perorálních dávek 1000 nebo 3000 mg/kg/den březím myším v období organogeneze a u potkanů po podání 2000 mg/kg před a během páření a v průběhu březosti. Tyto dávky jsou přibližně 1 až 5krát vyšší než dávka pro člověka 3600 mg vypočítaná podle mg/m².

Při podání 500 mg/kg/den březím myším (přibližně 1/2 denní dávky pro člověka vypočítaná podle mg/m²) nebyly pozorovány žádné účinky.

U potkanů, kterým byla podána dávka 2000 mg/kg/den ve studii fertility a obecné reprodukce, dávka 1500 mg/kg/den v teratologické studii, a dávka 500, 1000 a 2000 mg/kg/den v perinatální a postnatální studii, bylo pozorováno zvýšení incidence hydroureteru a/nebo hydronefrózy. Význam těchto zjištění není znám, ale byla spojena se zpožděným vývojem. Tyto dávky byly opět přibližně 1 až 5krát vyšší než dávka pro člověka 3600 mg vypočítaná podle mg/m².

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah jedné tvrdé tobolky se skládá z následujících pomocných látek:
monohydrát laktosy
kukuřičný škrob
mastek

Složení 300mg tobolky (č. 0)

Víčko:

indigokarmín (E132)

oxid titaničitý (E171)
žlutý oxid železitý (E172)
želatina
Tělo:
oxid titaničitý (E171)
želatina

Složení 400mg tobolky (č. 0)

Víčko:
indigokarmín (E132)
oxid titaničitý (E171)
žlutý oxid železitý (E172)
želatina
Tělo:
oxid titaničitý (E171)
želatina

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Grimodin je balen v Al/PVC+PVDC průhledném blistru.

K dispozici jsou velikosti balení po 40, 50, 56, 60, 80, 98, 100, 120 nebo 180 tvrdých tobolkách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Egis Pharmaceuticals PLC
1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.
Maďarsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Grimodin 300 mg: 21/399/09-C
Grimodin 400 mg: 21/400/09-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20.5.2009

Datum posledního prodloužení registrace: 27.4.2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

29. 1. 2026