

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Gabapentin Teva B.V. 100 mg tvrdé tobolky  
Gabapentin Teva B.V. 300 mg tvrdé tobolky  
Gabapentin Teva B.V. 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)

*100 mg*: tvrdá tobolka (přibližně 16 mm dlouhá), s bílým neprůhledným tělem s černým potiskem TV 3494 a světle hnědým neprůhledným víčkem s bílým potiskem TV 3494.

*300 mg*: tvrdá tobolka (přibližně 19 mm dlouhá), se žlutým neprůhledným tělem s černým potiskem TV 3495 a světle hnědým neprůhledným víčkem s černým potiskem TV 3495

*400 mg*: tvrdá tobolka (přibližně 22 mm dlouhá), s oranžovým neprůhledným tělem s černým potiskem TV 3496 a světle hnědým neprůhledným víčkem s černým potiskem TV 3496.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

##### Epilepsie:

Gabapentin Teva B.V. 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).

Gabapentin Teva B.V. 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 Teva B.V. 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 je nutné toto provádět postupně, po dobu alespoň jednoho týdne, bez ohledu 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. 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. 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 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 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 orgánových transplantacích 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 otok a asténie.

### Porucha funkce ledvin

U pacientů se zhoršenou funkcí ledvin a/nebo u dialyzovaných pacientů má být dávka upravena, jak je popsáno v tabulce 2. Pro pacienty s renální insuficiencí je možné použít tobolky o síle 100 mg gabapentinu.

**Tabulka 2. Dávkování gabapentinu u dospělých podle funkce ledvin**

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

<sup>a</sup> Celkovou denní dávku je nutno rozdělit do 3 dávek. Snižené dávkování je pro pacienty s poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 79 ml/min).

<sup>b</sup> Denní dávka 150 mg se podává jako 300 mg obden.

<sup>c</sup> 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 probíhat ani léčba gabapentinem.

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.

Tvrdé tobolky lze podávat s jídlem nebo bez jídla, polykají 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 eozinofilii 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, hrdla 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 myšlenky a chování

U pacientů léčených antiepileptiky v různých indikacích byly hlášeny sebevražedné myšlenky a chování. Rovněž meta-analýza randomizovaných placebem kontrolovaných studií antiepileptik ukázala na mírně zvýšené riziko sebevražedných myšlenek a chování. Mechanismus tohoto rizika není znám. Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů léčených gabapentinem pozorovány případy sebevražedných myšlenek a chování (viz bod 4.8).

Pacienti (a ošetřovatelé) musí být poučeni o nutnosti vyhledat lékařskou péči, objeví-li se známky sebevražedných myšlenek a chování. Pacienty je nutné monitorovat pro příznaky sebevražedných myšlenek a chování a zvážit vhodnou léčbu. 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, s cílem 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 ztráty vědomí, zmatenosti a duševní poruchy. Proto je třeba pacienty upozornit, aby postupovali s opatrností, dokud se dobře neobeznámí s potenciálními účinky tohoto přípravku.

### Souběžné užití 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 zhoršením respiračních funkcí, respiračním nebo neurologickým onemocněním, poruchou funkce ledvin, souběžným užíváním látek tlumících CNS a starším pacientům. 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 dvojitě 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. Kromě těchto zjištění však klinické výzkumy u této věkové skupiny 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 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. 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 biuretová metoda, turbidimetrická nebo barvivo vážící metoda anebo použít tyto alternativní metody hned na počátku.

#### Pomocné látky se známým účinkem

##### *Sodík*

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, 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 gabapentinem při souběžném podávání s látkami tlumícími CNS, včetně opioidů. V některých z těchto hlášení považovali autoři tuto kombinaci gabapentinu s opioidy za zvláštní problém, zejména u geriatricky 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) byla 2 hodiny před podáním 600 mg gabapentinu podána tobolka 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 deprese 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 a karbamazepinem.

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

Současné podání gabapentinu a perorální antikoncepce obsahujících 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 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 na epilepsii nemá být prováděno žádné náhlé přerušování 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 AED může být spojena s vyšším rizikem vrozených malformací než monoterapie, v závislosti na použitých antiepilepticích.

###### *Riziko užívání gabapentinu*

Gabapentin prochází 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 dětí vystavených 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, nízké porodní hmotnosti vzhledem ke gestačnímu věku, nízkém skóre podle Apgarové 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 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 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 malý až mírný vliv na schopnost řídit 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 dopravní prostředky 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 tříd orgánových systémů a četnosti: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), 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 každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle snižující se závažnosti.

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky
<b>Infekce a infestace</b>	
Velmi časté	Virová infekce
Časté	Pneumonie, infekce dýchacích cest, infekce močového traktu, infekce, otitis media
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	
Časté	Leukopenie
Není známo	<i>Trombocytopenie</i>
<b>Poruchy imunitního systému</b>	
Méně časté	Alergické reakce (např. kopřivka)
Není známo	<i>Syndrom hypersenzitivity (systémová reakce s různými projevy, které mohou zahrnovat horečku, vyrážku, hepatitidu, lymfadenopatii, eosinofilii, případně jiné známky a příznaky), anafylaxe (viz bod 4.4)</i>
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	
Časté	Anorexie, zvýšená chuť k jídlu
Méně časté	Hyperglykemie (nejčastěji pozorována u pacientů s onemocněním diabetes mellitus)
Vzácné	Hypoglykemie (nejčastěji pozorována u pacientů s onemocněním diabetes mellitus)
Není známo	<i>Hyponatremie</i>
<b>Psychiatrické poruchy</b>	
Časté	Hostilita, zmatenost a emoční labilita, deprese, úzkost, nervozita, abnormální myšlení
Méně časté	Agitovanost
Není známo	<i>Sebevražedné myšlenky, halucinace, léková závislost</i>
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Velmi časté	Somnolence, závratě, ataxie
Časté	Konvulze, 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>
<b>Poruchy oka</b>	
Časté	Poruchy zraku jako je amblyopie, diplopie
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	
Časté	Vertigo
Není známo	<i>Tinnitus</i>
<b>Srdeční poruchy</b>	
Méně časté	Palpitace
<b>Cévní poruchy</b>	
Časté	Hypertenze, vazodilatace
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	
Časté	Dyspnoe, bronchitida, faryngitida, kašel, rhinitida
Vzácné	Respirační deprese
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
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>
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	
Není známo	<i>Hepatitida, žloutenka</i>
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	
Časté	Otok obličeje, purpura nejčastěji popsaná 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>
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	
Časté	Artralgie, myalgie, bolest zad, záškuby
Není známo	<i>Rhabdomyolýza, myoklonus</i>
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	
Není známo	<i>Akutní selhání ledvin, močová inkontinence</i>
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>	
Časté	Impotence
Není známo	<i>Hypertrofie prsů, gynekomastie, sexuální dysfunkce (včetně změn libida, poruch ejakulace a anorgasmie)</i>
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Velmi časté	Únava, horečka
Časté	Periferní otoky, abnormální chůze, astenie, bolest, malátnost, příznaky podobné chřipce
Méně časté	Generalizované otoky
Není známo	<i>Syndrom z vysazení*, bolest na hrudi. Byla hlášena náhlá nevysvětlitelná úmrtí, u kterých nebyla zjištěna příčinná souvislost s léčbou gabapentinem</i>
<b>Vyšetření</b>	
Časté	Snížení počtu bílých krvinek, nárůst tělesné hmotnosti
Méně časté	Zvýšení funkčních jaterních testů AST, ALT a bilirubinu
Není známo	<i>Zvýšení hladiny krevní kreatinfosfokinázy</i>
<b>Poranění, otravy a procedurální komplikace</b>	
Časté	Náhodné poranění, 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, tremor, bolest hlavy, depresi, neobvyklé pocity, závrat' 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 pankreatitidy. Spojitost s gabapentinem není jasná (viz bod 4.4).

U pacientů podstupujících hemodialýzu v terminálním stadiu selhání ledvin byla hlášena myopatie se zvýšenými hladinami kreatin kinázy.

Pouze v klinických studiích u dětí byly hlášeny infekce dýchacích cest, otitis media, konvulze a bronchitida. V klinických studiích u dětí bylo 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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

Při dávkách gabapentinu až do 49 g nebyla pozorována akutní, život ohrožující toxicita. Mezi příznaky předávkování patří závratě, dvojité vidění, poruchy artikulace, ospalost, ztráta vědomí, letargie a mírný průjem. Všichni pacienti se po podpůrné terapii zotavili. Snížená absorpce gabapentinu při vysokých dávkách může omezit absorpci léčivé látky při předávkování a tím minimalizovat toxicitu po předávkování.

Předávkování gabapentinem, zvláště v kombinaci s jinými přípravky tlumícími CNS, může vyústit v kóma.

I když lze gabapentin odstranit hemodialýzou, není podle dosavadních zkušeností obvykle zapotřebí. U pacientů s těžkou poruchou funkce 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: Jiná analgetika a antipyretika, gabapentinoidy, ATC kód: N02BF01

#### Mechanismus účinku

Gabapentin snadno prostupuje do mozku a zabraňuje záchvatům v řadě zvířecích modelů epilepsie. Gabapentin nemá afinitu k receptoru GABA<sub>A</sub> ani k receptoru GABA<sub>B</sub> 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) napět'ově řízených kalciových kanálů a má se za to, že se vazba na podjednotku  $\alpha 2\delta$  může podílet na antikonvulzivních

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 antikonvulzivního 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 3-12 let ukázala numerický, ovšem nikoliv statisticky významný rozdíl ve prospěch gabapentinu v porovnání s placebem v 50% výskytu respondérů. 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 post-hoc analýzy jsou shrnuta v následující tabulce:

**Tabulka 3. Výskyt respondérů podle věku**

Odpověď ( $\geq 50$ % zlepšení) podle léčby a věku 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 ITT (*modified intent to treat*) populace je definována jako všichni pacienti randomizovaní k léčbě studijní medikací, kteří zároveň měli vyhodnotitelné deníky se záznamy záchvatů během 28 dnů v období před léčbou ve studii a během dvojité zaslepené fáze léčby.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Po perorálním podání gabapentinu je maximálních koncentrací gabapentinu v plazmě dosaženo přibližně za 2-3 hodiny. Biologická dostupnost gabapentinu (frakce absorbované dávky) má tendenci klesat s rostoucí dávkou. Absolutní biologická dostupnost 300mg tobolky je přibližně 60 %. Jídlo, včetně tučné stravy, nemá klinicky významný vliv na farmakokinetiku gabapentinu.

Farmakokinetika gabapentinu není ovlivněna opakovaným podáváním. Přestože obecně byly v klinických studiích plazmatické koncentrace gabapentinu v rozmezí 2-20  $\mu\text{g/ml}$ , tyto koncentrace neurčovaly předem bezpečnost a účinnost. Farmakokinetické parametry gabapentinu jsou uvedeny v tabulce 4.

**Tabulka 4. Přehled průměrných (% 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)	
	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 <sub>(0-8)</sub> (μg x hod/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<sub>(0-8)</sub> = plocha pod křivkou plazmatické koncentrace v období 0-8 hod po užití dávky

Ae (%) = procento dávky vyloučené do moči v období 0-8 hod 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 % ustálených plazmatických koncentrací. Gabapentin je přítomen v mléce kojících matek.

### Biotrasformace

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

### Eliminace

Gabapentin se vylučuje výhradně ledvinami v nezměněné podobě. Eliminační poločas gabapentinu je nezávislý na dávce a pohybuje se v rozmezí 5-7 hodin.

U starších pacientů a u 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 s poruchou renálních funkcí a u hemodialyzovaných pacientů je nutná úprava dávky (viz bod 4.2).

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

Ve farmakokinetické studii u 24 zdravých pediatrických pacientů 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. Plazmatické koncentrace gabapentinu v ustáleném stavu jsou předvídatelné z údajů při použití jednorázové dávky.

### 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 pankreatu (acinární adenokarcinom pankreatu) bylo zjištěno pouze u samců potkanů při nejvyšší dávce. Maximální plazmatické koncentrace byly u potkanů při dávce 2000 mg/kg/den 10 x vyšší, než plazmatické koncentrace u člověka při podávání dávky 3600 mg/den.

Nádory z 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 z acinárních buněk pankreatu u samců potkanů z hlediska kancerogenního rizika pro člověka není jistý.

#### Mutagenita

Gabapentin nevykazoval genotoxický potenciál. *In vitro* nevykazoval gabapentin mutagenitu (testováno na bakteriálních a savčích buňkách). Gabapentin neindukoval v savčích buňkách *in vitro* ani *in vivo* strukturální chromozomální aberace a neindukoval tvorbu mikrojadér v kostní dřeni křečků.

#### Poruchy fertility

Nebyly pozorovány žádné účinky na fertilitu či reprodukci potkanů při dávkách až 2000 mg/kg (přibližně pětinašobek maximální denní dávky pro člověka vypočítané na základě mg/m<sup>2</sup>).

#### Teratogenita

Gabapentin nezvyšoval incidenci malformací (v porovnání s kontrolními zvířaty) u potomků myší, potkanů nebo králíků při dávkách 50, 30 resp. 25 x vyšších než je denní dávka pro člověka (3600 mg) (4, 5 nebo 8x denní dávka vypočítaná na základě mg/m<sup>2</sup>).

Gabapentin u hlodavců indukoval zpožděné osifikace lebky, páteře a předních i zadních končetin, což svědčí o opoždění fetálního vývoje. Tyto účinky se projeví po podání perorálních dávek 1000 nebo 3000 mg/kg/den březím myším v období organogeneze a po podání 2000 mg/kg před a během páření a v průběhu březosti u potkanů. Tyto dávky jsou 1-5 x vyšší než dávka pro člověka (3600 mg) vypočítaná na základě mg/m<sup>2</sup>.

Při podání dávky 500 mg/kg/den březím myším nebyly pozorovány žádné účinky (dávka přibližně poloviční než denní dávka pro člověka vypočítaná na základě mg/m<sup>2</sup>).

U potkanů, kterým byla podána dávka 2000 mg/kg/den ve studii fertility a obecné reprodukce, dávka 1500mg/kg/den v studii teratogenity, 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 jsou spojována se zpožděným vývojem. Tyto dávky byly opět přibližně 1-5 x vyšší než dávka pro člověka (3600 mg) vypočítaná na základě mg/m<sup>2</sup>.

V studii teratogenity u králíků se objevila zvýšená incidence postimplantačních ztrát plodu u březích samic králíků při dávkách 60, 300 a 1500 mg/kg/den podaných v období organogeneze. Tyto dávky byly přibližně 0,3 až 8krát vyšší než dávka pro člověka (3600 mg) vypočítaná na základě mg/m<sup>2</sup>. Hranice bezpečnosti nejsou dostatečné k vyloučení rizika těchto účinků u člověka.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Obsah tobolky:

kukuřičný škrob  
mannitol (E 421)  
mastek (E 553b)

#### Obal tobolky:

želatina  
oxid titaničitý (E 171)  
žlutý oxid železitý (E 172)  
černý oxid železitý (E172)  
červený oxid železitý (E 172)  
čištěná voda  
natrium-lauryl-sulfát

#### Potiskový inkoust:

Černá potisková barva:  
šelak (E 904)  
černý oxid železitý (E 172)

#### *100 mg:*

Bílá potisková barva:  
šelak (E 904)  
oxid titaničitý (E 171)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

Blistry/jednodávkové blistry:  
30 měsíců

HDPE lahvička:  
30 měsíců

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

PVC/PVdC/Al blistry obsahující 20, 30, 50, 60, 90, 100 nebo 200 tvrdých tobolek nebo PVC/PVdC/Al perforované jednodávkové blistry obsahující 20x1, 30x1, 50x1, 60x1, 90x1, 100x1 nebo 200x1 tvrdou tobolku.

HDPE lahvička s dětským bezpečnostním PE uzávěrem obsahující 50, 100 nebo 200 tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

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

#### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Teva B.V., Swensweg 5, Haarlem, 2031GA, Nizozemsko

#### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Gabapentin Teva B.V. 100 mg tvrdé tobolky: 21/393/23-C

Gabapentin Teva B.V. 300 mg tvrdé tobolky: 21/394/23-C

Gabapentin Teva B.V. 400 mg tvrdé tobolky: 21/395/23-C

#### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace:

21. 1. 2025

#### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

21. 1. 2025