Sp. zn. sukls35184/2026

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Gabapentin Zentiva 100 mg tvrdé tobolky
Gabapentin Zentiva 300 mg tvrdé tobolky
Gabapentin Zentiva 400 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Gabapentin Zentiva 100 mg tvrdé tobolky:
Bílé/bílé neprůhledné tvrdé želatinové tobolky velikosti „3“ (délka tobolky 15,2-16,2 mm), potištěné modrým inkoustem s „100“ na víčku a „IG“ na těle, obsahující bílý až téměř bílý prášek.

Gabapentin Zentiva 300 mg tvrdé tobolky:
Žluté/žluté neprůhledné tvrdé želatinové tobolky velikosti „1“ (délka tobolky 18,9-19,9 mm), potištěné modrým inkoustem s „300“ na víčku a „IG“ na těle, obsahující bílý až téměř bílý prášek.

Gabapentin Zentiva 400 mg tvrdé tobolky:
Oranžové/oranžové neprůhledné tvrdé želatinové tobolky velikosti „0“ (délka tobolky 21,1-22,1 mm), potištěné modrým inkoustem s „400“ na víčku a „IG“ na těle, obsahující bílý až téměř bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

Léčba periferní neuropatické bolesti
Gabapentin je indikován k léčbě periferní neuropatické bolesti, například bolestivé diabetické neuropatie a postherpetické 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 dále v tomto bodě.

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

Vysazení gabapentinu

Je-li zapotřebí ukončit léčbu gabapentinem, podle současné klinické praxe se doporučuje provádět vysazení postupně po dobu minimálně 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 až 3600 mg denně. Léčbu je možné zahájit podle titračního schématu popsaného v tabulce 1 nebo podáním dávky 300 mg 3× denně 1. den. Poté je možné dávku dále zvyšovat po 300 mg denně každé 2 až 3 dny až na maximální dávku 3600 mg denně, 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 denně je jeden týden, k dosažení 2400 mg denně dva týdny a k dosažení 3600 mg denně tři týdny. V dlouhodobých otevřených klinických studiích byly dobře tolerovány dávky až do 4800 mg denně. 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.

Pediatrická populace

Děti ve věku od 6 let:
Úvodní dávka bmá být v rozmezí 10 až 15 mg/kg/den a účinné dávky je dosaženo postupnou titrací přibližně během 3 dnů. Účinná dávka gabapentinu u dětí starších 6 let je 25 až 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 úvodní dávka 900 mg denně podána ve 3 stejně velkých dílčích dávkách. Poté je možné dávku dále zvyšovat po 300 mg denně každé 2 až 3 dny až na maximální dávku 3600 mg denně, 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 denně je jeden týden, k dosažení 2400 mg denně dva týdny a k dosažení 3600 mg denně tři týdny.

Účinnost a bezpečnost při léčbě periferní neuropatické bolesti, jako je bolestivá diabetická neuropatie a postherpetická neuralgie, nebyla v klinických studiích zjišťována pro období léčby 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 transplantaci 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 otok a astenie.

Porucha funkce ledvin
U pacientů se zhoršenou funkcí ledvin a/nebo u dialyzovaných pacientů má být dávka upravena, jak je popsáno v tabulce 2. U pacientů s renální insuficiencí lze použít 100mg tobolky gabapentinu.

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 rozdělit do 3 dávek. 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, kteří podstupují hemodialýzu a 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 až 300 mg gabapentinu.

Způsob podání

Perorální podání.

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

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sebevražedné myšlenky a chování
U pacientů léčených antiepileptiky v různých indikacích byly hlášeny sebevražedné myšlenky a chování. Rovněž metaanalýza 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 nebo chování. Pacienty je nutné monitorovat pro známky sebevražedných myšlenek a chování a zvážit vhodnou léčbu. V případě sebevražedných myšlenek a chování je třeba zvážit přerušení léčby gabapentinem.

Akutní pankreatitida
Onemocní-li pacient léčený gabapentinem akutní pankreatitidou, je třeba zvážit přerušení 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 přídatné 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 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 dalšími látkami tlumícími CNS
U pacientů, kteří vyžadují souběžnou léčbu přípravky tlumícími centrální nervový systém (CNS), včetně opioidů, je třeba pečlivě sledovat známky 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 (ve věku nad 65 let)
U pacientů ve věku od 65 let nebyly systematické studie s gabapentinem prováděny. 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, 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, insomnii, 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).

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).

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 odlišných analytických principech, jako je Biuretova metoda, turbidimetrická nebo barvivo vážící metoda, nebo použít tyto alternativní metody hned od začátku.

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.

Pomocné látky
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) 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 v souvislosti s gabapentinem při současném podávání s látkami tlumícími CNS, včetně opioidů. V některých z těchto hlášení považovali autoři kombinaci gabapentinu s opioidy za zvláště problematickou u křehkých pacientů, u starších pacientů, u pacientů se závažným základním respiračním onemocněním, s kombinovanou léčbou a u pacientů s poruchami zneužívání návykových látek.

Ve studii se zdravými dobrovolníky (n = 12) byly 2 hodiny před podáním tobolky s dávkou 600 mg gabapentinu podávány tobolky morfinu s řízeným uvolňováním (v dávce 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 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 antiepileptika.

Současné podání gabapentinu a perorálních kontraceptiv obsahujících norethindron 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 přerušení antiepileptické léčby, protože by to mohlo vést k průlomovým (*breakthrough*) záchvatům, které by mohly mít závažné 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 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 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 hmotností 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 nezbytné.

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

Kojení
Gabapentin se vylučuje do mateřského mléka. Protože nelze vyloučit nežádoucí účinky u kojenců, je nutné podávat gabapentin kojícím matkám s opatrností. Gabapentin lze podávat kojícím matkám pouze tehdy, pokud přínos jednoznačně převýší 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 a obsluhovat stroje. Gabapentin působí na centrální nervový systém a může vyvolat ospalost, závratě nebo jiné podobné příznaky. I kdyby tyto příznaky byly pouze malého nebo mírného stupně, tyto nežádoucí účinky mohou být potenciálně nebezpečné pro pacienty, kteří řídí dopravní prostředky nebo obsluhují stroje. To platí především na začátku léčby a v období, kdy je zvyšována dávka.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích s epilepsií (přídatná léčba i monoterapie) a neuropatickou bolestí jsou uvedeny společně, seřazené podle tříd orgánových systémů a četnosti: velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100), vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1000) a 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 s četností „Není známo“ kurzívou (četnost nebylo možné z dostupných údajů určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti.

MeDRA – třídy orgánových systémů	**Nežádoucí účinky**
Infekce a infestace	
Velmi časté	Virové infekce
Časté	Pneumonie, infekce dýchacích cest, infekce močových cest, infekce, otitis media
Poruchy krve a lymfatického systému	
Časté	Leukopenie
Není známo	*Trombocytopenie*

Poruchy imunitního systému	
Méně časté	Alergické reakce (např. kopřivka)
Není známo	*Syndrom hypersenzitivity, systémová reakce s různými projevy, které mohou zahrnovat horečku, vyrážku, hepatitidu, lymfadenopatii, eosinofilii a případně jiné známky a příznaky, anafylaxe (viz bod 4.4)*
Poruchy metabolismu a výživy	
Časté	Anorexie, zvýšená chuť k jídlu
Méně časté	Hyperglykemie (nejčastěji pozorovaná u pacientů s onemocněním diabetes mellitus)
Vzácné	Hypoglykemie (nejčastěji pozorovaná u pacientů s onemocněním diabetes mellitus)
Není známo	*Hyponatremie*
Psychiatrické poruchy	
Časté	Hostilita, zmatenost a emoční labilita, deprese, úzkost, nervozita, abnormální myšlení
Méně časté	Agitovanost
Není známo	*Halucinace, sebevražedné představy, léková závislost*
Poruchy nervového systému	
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, duševní porucha
Vzácné	Ztráta vědomí
Není známo	*Jiné poruchy hybnosti (např. choreoatetóza, dyskineze, dystonie)*
Poruchy oka	
Časté	Poruchy zraku jako je amblyopie, diplopie
Poruchy ucha a labyrintu	
Časté	Vertigo
Není známo	*Tinitus*
Srdeční poruchy	
Není známo	*Palpitace*
Cévní poruchy	
Časté	Hypertenze, vazodilatace
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Časté	Dyspnoe, bronchitida, faryngitida, kašel, rinitida
Vzácné	Respirační deprese
Gastrointestinální poruchy	
Časté	Zvracení, nauzea, abnormality zubů, gingivitida, průjem, bolest břicha, dyspepsie, zácpa, sucho v ústech nebo v hrdle, flatulence
Méně časté	Dysfagie
Není známo	*Pankreatitida*

Poruchy jater a žlučových cest	
Není známo	*Hepatitida, žloutenka*
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Časté	Otok obličeje, purpura, nejčastěji popsaná jako podlitiny z fyzického traumatu, vyrážka, pruritus, akné
Není známo	*Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, angioedém, erythema multiforme, alopecie, léková reakce s eosinofilií a systémovými příznaky (viz bod 4.4)*
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Časté	Artralgie, myalgie, bolest zad, záškuby
Není známo	*Rhabdomyolýza, myoklonus, exacerbace myasthenia gravis*
Poruchy ledvin a močových cest	
Není známo	*Akutní selhání ledvin, močová inkontinence*
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Časté	Impotence
Není známo	*Hypertrofie prsů, gynekomastie, sexuální dysfunkce (včetně změn libida, poruch ejakulace a anorgasmie)*
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Velmi časté	Únava, horečka
Časté	Periferní otoky, abnormální chůze, asténie, bolest, malátnost, příznaky podobné chřipce
Méně časté	Generalizované otoky
Není známo	*Abstinenční příznaky*, bolest na hrudi. Byla hlášena náhlá nevysvětlitelná úmrtí, u kterých nebyla zjištěna příčinná souvislost s léčbou gabapentinem.*
Vyšetření	
Časté	Snížení počtu bílých krvinek, nárůst tělesné hmotnosti
Méně časté	Zvýšení funkčních jaterních testů SGOT (AST), SGPT (ALT) a bilirubinu
Není známo	*Zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy v krvi*
Poranění, otravy a procedurální komplikace	
Časté	Náhodné poranění, 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 na hemodialýze z důvodu konečného stadia renálního selhání byla hlášena myopatie se zvýšenými hladinami kreatinkinázy.

Pouze v klinických studiích u dětí byly hlášeny infekce dýchacích cest, otitis media, konvulze a bronchitida. U dětí bylo v klinických studiích také často 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.

4.9 Předávkování

Při předávkování gabapentinem 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 léčbě zotavili. Snížená absorpce gabapentinu při vysokých dávkách může omezit absorpci léčivé látky při předávkování a tím minimalizovat toxicitu po předávkování.

Předávkování gabapentinem, zejména v kombinaci s dalšími léčivými přípravky tlumícími CNS, může způsobit 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 určena perorální letální dávka gabapentinu. Příznaky 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 $GABA_A$ ani $GABA_B$ ani nemění metabolismus GABA. Neváže se na jiné neurotransmiterové receptory v mozku a nepůsobí na sodíkové kanály. Gabapentin se s vysokou afinitou váže na podjednotku α2δ (alfa-2-delta) napěťově řízených kalciových kanálů a má se za to, že se vazba na podjednotku α2δ může podílet na protizáchvatových účincích gabapentinu u zvířat. Rozsáhlý panelový screening nenaznačuje žádný jiný cíl tohoto léku než podjednotku α2δ.

Důkazy z několika předklinických modelů ukazují, že farmakologická aktivita gabapentinu může být zprostředkována vazbou na podjednotku α2δ 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 α2δ 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 až 12 let ukázala numerický, avšak nikoli statisticky významný rozdíl ve prospěch gabapentinu v porovnání s placebem ve skupině pacientů s 50% účinkem. Doplňující post-hoc analýza odpovědí na léčbu podle věku neprokázala statisticky významný vliv věku, ani jako kontinuální, ani jako binární veličina (věkové skupiny 3 až 5 a 6 až 12 let). Data z této post-hoc analýzy jsou shrnuta v následující tabulce:

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce
Po perorálním podání gabapentinu je maximálních koncentrací gabapentinu v plazmě dosaženo přibližně za 2 až 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 klinický význam na farmakokinetiku gabapentinu.

Farmakokinetika gabapentinu není ovlivněna opakovaným podáním. Přestože obecně byly v klinických studiích plazmatické koncentrace gabapentinu v rozmezí 2 až 20 µg/ml, tyto koncentrace neurčovaly předem bezpečnost a účinnost. Farmakokinetické parametry jsou uvedeny v tabulce 3.

Tabulka 3
Souhrn středních (%CV) farmakokinetických parametrů gabapentinu v ustáleném stavu po podání každých osm 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)
T1/2 (h)	5,2	(12)	10,8	(89)	10,6	(41)
AUC (0–8) µg•h/ml)	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
Ae % (%)	NA	NA	47,2	(25)	34,4	(37)

C_{max} = maximální plazmatická koncentrace v ustáleném stavu
t_{max} = doba dosažení C_{max}
$T_{1/2}$ = poločas eliminace
AUC(0–8) = plocha pod křivkou plazmatické koncentrace v době 0 až 8 hodin po podání dávky
Ae % = procento dávky vyloučené do moči v nezměněné formě v době 0 až 8 hodin po podání dávky
NA = není dostupné

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 (CSF) přibližně 20 % ustálených plazmatických koncentrací. Gabapentin je přítomen v mléce kojících matek.

Biotransformace
Neexistují údaje o tom, že by gabapentin byl v lidském těle metabolizován. Gabapentin neindukuje tvorbu jaterních enzymů – oxidáz se smíšenou funkcí – zodpovědných za metabolismus léků.

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

U starších pacientů a u pacientů se snížením 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 snížením 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 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. 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 pankreatických acinárních buněk bylo zjištěno pouze u samců potkanů při nejvyšší dávce. Maximální plazmatické koncentrace léčivé látky byly u potkanů při dávce 2000 mg/kg/den 10krát vyšší než plazmatické koncentrace u člověka při podávání dávky 3600 mg/den. Nádory acinárních buněk pankreatu u samců potkanů jsou malignity nízkého stupně, neovlivnily přežívání, nemetastazovaly, ani se nešířily do okolních tkání a podobaly se nádorům, pozorovaným u současně hodnocených kontrolních zvířat. Význam těchto nádorů acinárních buněk pankreatu u samců potkanů z hlediska kancerogenního rizika pro člověka není jistý.

Mutageneze
Gabapentin nevykazoval genotoxický potenciál. *In vitro* nevykazoval gabapentin mutagenitu při standardním testování na bakteriálních a savčích buňkách. 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 účinky na fertilitu či reprodukci potkanů při dávkách až 2000 mg/kg (přibližně pětinásobek maximální denní dávky pro člověka vypočítané na základě mg/m^2).

Teratogeneze

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

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

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 1–5krát vyšší než dávka pro člověka 3600 mg vypočítaná na základě mg/m^2.

V teratologické studii 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 tvorby orgánů. Tyto dávky byly přibližně 0,3–8krát vyšší než dávka pro člověka 3600 mg vypočítaná na základě mg/m^2. Bezpečnostní rozpětí je nedostatečné, aby mohlo být vyloučeno riziko tohoto působení na člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky:
Kukuřičný škrob
Mannitol
Mastek

Tobolka:
Želatina
Oxid titaničitý (E 171)
Natrium-lauryl-sulfát
300 mg tvrdé tobolky – tobolka
Žlutý oxid železitý (E 172)

400 mg tvrdé tobolky – tobolka
Žlutý oxid železitý (E 172)
Červený oxid železitý (E 172)

Potiskový inkoust
Hlinitý lak indigokarmínu (E 132)
Šelak
Propylenglykol

6.2 Inkompatibility

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

Al/PVC/PVDC blistry.

Velikost balení: 50, 100, 200 tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k.s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Gabapentin Zentiva 100 mg tvrdé tobolky: 21/150/22-C
Gabapentin Zentiva 300 mg tvrdé tobolky: 21/151/22-C
Gabapentin Zentiva 400 mg tvrdé tobolky: 21/152/22-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. 3. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

22. 1. 2026