

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Δ KATENA
100 mg
300 mg
kapsula, tvrda
gabapentin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

KATENA 100 mg kapsule: 1 kapsula sadrži 100 mg gabapentina.
KATENA 300 mg kapsule: 1 kapsula sadrži 300 mg gabapentina.

Za pomoćne supstance vidjeti dio 6.1 *Popis pomoćnih supstanci*.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula tvrda.
KATENA 100 mg kapsule su bijele boje.
KATENA 300 mg kapsule su žute boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

EPILEPSIJA

Gabapentin se primjenjuje kao **dodatna terapija** parcijalnih napada, sa ili bez sekundarnog razvijanja u generalizirane napade, odraslih i djece u dobi od 6 i više godina (vidjeti dio 5.1).

Gabapentin se također primjenjuje i kao **monoterapija** parcijalnih napada, sa ili bez sekundarnog razvijanja u generalizirane napade, u odraslih i adolescenata u dobi od 12 i više godina.

LIJEČENJE PERIFERNE NEUROPATSKE BOLI

Gabapentin se primjenjuje u liječenju periferne neuropatske boli kao što je bolna dijabetička neuropatija te postherpetična neuralgija u odraslih.

4.2. Doziranje i način primjene

Namijenjeno za oralnu primjenu.

Gabapentin se može uzimati neovisno o obroku, a kapsule treba progutati cijele s odgovarajućom količinom tekućine (npr. čašom vode).

Liječenje odraslih i adolescenata u dobi od 12 i više godina započinje se prema šemi navedenoj u Tablici 1., neovisno o indikaciji.

Preporuke doziranja za djecu mlađu od 12 godina navedene su dalje u tekstu ovog poglavlja pod odgovarajućim podnaslovima.

Tablica 1.

Tablica doziranja - početna titracija doze		
1. dan	2. dan	3. dan
300 mg jednom na dan	300 mg 2 puta na dan	300 mg 3 puta na dan

Prekid primjene gabapentina

U skladu sa sadašnjom kliničkom praksom, ako treba prekinuti primjenu gabapentina, to treba učiniti postepeno tokom najmanje sedmice dana, neovisno o indikaciji.

EPILEPSIJA

Epilepsija obično zahtijeva dugotrajno liječenje. Dozu određuje nadležni ljekar ovisno o individualnoj podnošljivosti i učinkovitosti lijeka.

Odrasli i adolescenti

U kliničkim ispitivanjima, učinkoviti raspon doza je bio od 900 do 3600 mg/dan. Liječenje se može započeti titracijom doze kao što je navedeno u Tablici 1. ili primjenom 300 mg 3 puta na dan već prvog dana liječenja. Zatim, ovisno o individualnoj podnošljivosti i odgovoru na liječenje, doza se može povećavati za 200-300 mg svaka 2-3 dana do najveće moguće dnevne doze od 3600 mg. Za neke bolesnike je prikladnija sporija titracija doze gabapentina.

Najkraće vrijeme potrebno za postizanje dnevne doze od 1800 mg je sedmica dana, za 2400 mg su potrebne 2 sedmice, a za najveću dnevnu dozu od 3600 mg potrebne su 3 sedmice. U dugotrajnim, otvorenim kliničkim ispitivanjima dobro su se podnosile doze gabapentina do 4800 mg/dan. Ukupnu dnevnu dozu treba podijeliti u 3 pojedinačne doze, a najveći vremenski interval između dvije doze ne smije biti duži od 12 sati kako bi se izbjegla pojava epileptičkog napada.

Djeca u dobi od 6 i više godina

Liječenje se započinje s 10-15 mg/kg/dan, a učinkovita doza se postiže postepenom titracijom kroz period od prosječno 3 dana. Uobičajena učinkovita doza gabapentina u djece u dobi od 6 ili više godina je 25-35 mg/kg/dan. Tokom dugotrajnih kliničkih studija, ispitanici su dobro podnosili dozu do 50 mg/kg/dan. Ukupnu dnevnu dozu treba podijeliti u 3 pojedinačne doze, a najveći vremenski interval između dvije doze ne smije biti duži od 12 sati.

Nije potrebno određivati koncentraciju gabapentina u plazmi u svrhu optimizacije liječenja.

Nadalje, gabapentin se može primjenjivati u kombinaciji s drugim antiepilepticima jer istodobna primjena ne dovodi do promjena u koncentraciji ni gabapentina niti drugih antiepileptika u plazmi.

PERIFERNA NEUROPATSKA BOL

Odrasli

Liječenje se može započeti titracijom doze prema šemi navedenoj u Tablici 1. Alternativno, početna doza je 900 mg/dan podijeljeno u 3 jednake doze. Zatim, ovisno o individualnoj podnošljivosti i kliničkom odgovoru dozu je moguće povećavati za 300 mg/dan svaka 2-3 dana do najveće dnevne doze od 3600 mg. Za neke bolesnike je prikladnija sporija titracija doze gabapentina.

Najkraće vrijeme potrebno za postizanje dnevne doze od 1800 mg je sedmica dana, za 2400 mg su potrebne 2 sedmice, a za najveću dnevnu dozu od 3600 mg su potrebne 3 sedmice.

U kliničkim ispitivanjima liječenja periferne neuropatske boli kao što su bolna dijabetička neuropatija i postherpetična neuralgija, učinkovitosti i neškodljivosti nisu ispitivane za razdoblje liječenja duže od 5 mjeseci. Ako bolesnik za liječenje periferne neuropatske boli zahtijeva liječenje duže od 5 mjeseci, nadležni ljekar treba procijeniti klinički status bolesnika i procijeniti potrebu za dodatnom terapijom.

Upute za sve indikacije

U bolesnika sa slabijim opštim zdravstvenim stanjem, kao što je smanjena tjelesna masa, stanje nakon transplantacije organa i dr., dozu treba pažljivo titrirati, bilo primjenom manjih jačina ili dužim intervalima između povećanja doza.

Starije osobe (iznad 65 godina)

Starije osobe mogu trebati prilagodbu doze lijeka zbog slabljenja funkcije bubrega usporedno sa starenjem (vidi Tablicu 2.). Somnolencija, periferni edemi i astenija mogu biti češći u starijih osoba.

Bolesnici s poremećenom funkcijom bubrega

U bolesnika s poremećenom funkcijom bubrega potrebno je prilagođavanje doze gabapentina ovisno o funkciji bubrega, kao što je prikazano u Tablici 2., i/ili u onih koji su na hemodijalizi.

Tablica 2. Doza gabapentina u odraslih bolesnika ovisno o funkciji bubrega

klirens kreatinina (ml/min)	Ukupna dnevna doza gabapentina ^a (mg/dan)
≥80	900-3600
50-79	600-1800
30-49	300-900
15-29	150 ^b -600
<15 ^c	150 ^b -300

^a Ukupnu dnevnu dozu treba podijeliti u tri jednake doze. Smanjene doze primjenjuju se u bolesnika s poremećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina <79 ml/min).

^b Dnevna doza 150 mg se uzima kao 300 mg svaki drugi dan

^c Za bolesnike s klirensom kreatinina <15 ml/min dnevnu dozu treba smanjiti proporcionalno klirensu kreatinina (npr. bolesnici s klirensom kreatinina od 7,5 ml/min trebaju uzimati polovicu preporučene dnevne doze za bolesnike s klirensom kreatinina od 15 ml/min).

Primjena kod bolesnika na hemodijalizi

U bolesnika s anurijom na hemodijalizi, a koji nisu ranije uzimali gabapentin, preporučena početna doza gabapentina je 300-400 mg. Potom se preporučuje uzimati 200 do 300 mg gabapentina nakon svaka 4 sata hemodijalize. Na dan bez hemodijalize ne bi trebalo uzimati gabapentin.

U bolesnika s poremećenom funkcijom bubrega koji su na hemodijalizi, održavanje doze gabapentina treba provoditi prema preporučenim dozama koje su navedene u Tablici 2. Uz dozu održavanja preporučuje se uzeti i dodatnu dozu od 200 do 300 mg nakon svaka 4 sata hemodijalize.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na gabapentin ili neki od pomoćnih sastojaka lijeka.

4.4. Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi

Teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reactions, SCARs*)

Teške kožne nuspojave (SCARs), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i kožni osip uzrokovan lijekom s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne, prijavljene su povezano s liječenjem gabapentinom. U trenutku propisivanja bolesnike je potrebno savjetovati o tim znakovima i simptomima te pomno pratiti moguće kožne reakcije. Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na te reakcije, liječenje gabapentinom potrebno je odmah prekinuti i razmotriti zamjensko liječenje (ako je prikladno).

Ako je bolesnik uz primjenu gabapentina razvio ozbiljnu reakciju poput SJS-a, TEN-a ili DRESS-a, taj se bolesnik više nikada ne smije ponovno liječiti gabapentinom.

Anafilaksija

Gabapentin može uzrokovati anafilaksiju. Znaci i simptomi u prijavljenim slučajevima su uključivali otežano disanje, oticanje usana, grla, i jezika, i hipotenziju, koji su zahtijevali hitno liječenje. Pacijenta treba uputiti da prekine upotrebu gabapentina i traži hitnu medicinsku pomoć ako osjeti znakove ili simptome anafilaksije (vidi dio 4.8).

Suicidalne misli i ponašanje

Suicidalne misli i suicidalno ponašanje su zabilježeni u bolesnika liječenih antiepilepticima u različitim indikacijama. Meta-analiza randomiziranih, placebo kontroliranih, kliničkih ispitivanja antiepileptika također upućuje na blago povećani rizik od suicidalnih misli i suicidalnog ponašanja. Mehanizam pojave

spomenutog rizika nije poznat. Zabilježeni su slučajevi suicidalnih misli i ponašanja u bolesnika liječenih gabapentinom nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike (i njegovatelje bolesnika) treba upozoriti da odmah potraže medicinsku pomoć nakon što primijete znakove suicidalnog ponašanja ili misli, odnosno neuobičajene promjene u ponašanju.

U bolesnika se mora pratiti pojava suicidalnih misli i znakova suicidalnog ponašanja te u slučaju njihove pojave razmotriti prikladno liječenje. Potrebno je razmotriti prekid terapije gabapentinom u slučaju suicidalnih misli i ponašanja.

Akutni pankreatitis

Ako bolesnik tokom liječenja gabapentinom oboli od akutnog pankreatitisa, liječenje gabapentinom je potrebno prekinuti (vidjeti dio 4.8).

Napadi

Iako nema podataka koji bi ukazivali na povratne (engl. *rebound*) napade nakon prekida primjene gabapentina, nagli prekid liječenja antikonvulzivima u bolesnika s epilepsijom može dovesti do epileptičkog statusa (vidjeti dio 4.2.).

Kao i kod ostalih antiepileptičkih lijekova, u nekih bolesnika tokom primjene gabapentina moguće je povećanje učestalosti napada ili promjena tipa napada.

Kao i kod drugih antiepileptika, u bolesnika koji su otporni na liječenje, a koji istodobno uzimaju više vrsta antiepileptika, pokušaj prekida primjene pratećih antiepileptika kako bi se postiglo liječenje samo gabapentinom ima nisku stopu uspjeha.

Gabapentin se ne smatra učinkovitim u liječenju primarnih generaliziranih epilepsija kao što su mali napadi (tzv. "apsans") i u nekih bolesnika može pogoršati ovakve napade. Stoga, gabapentin treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s mješovitim napadima, uključujući i male napade.

Omaglica, somnolencija, gubitak svijesti, konfuzija i mentalno oštećenje

Liječenje gabapentinom povezano je s omaglicom i somnolencijom (izrazitom pospanošću), što može dovesti do slučajnih ozljeda (pad). Također, nakon stavljanja lijeka u promet, prijavljeni su slučajevi konfuzije, gubitka svijesti i umanjenja mentalnih sposobnosti. Prema tome, bolesnike je potrebno upozoriti na oprez sve dok ne budu upoznati s potencijalnim učincima liječenja gabapentinom.

Istodobna primjena s opioidima i drugim depresorima centralnog nervnog sistema (CNS)

Bolesnike koji trebaju istodobno liječenje depresorima centralnog nervnog sistema, uključujući opioide, potrebno je pažljivo pratiti radi znakova depresije CNS-a kao što su somnolencija, sedacija i respiratorna depresija. Kod bolesnika koji istovremeno uzimaju gabapentin i morfij može doći do povećanja koncentracije gabapentina. Dozu gabapentina ili istodobno korištene terapije depresorima CNS-a, uključujući opioide, potrebno je smanjiti na odgovarajući način (vidjeti dio 4.5).

Potreban je oprez kada se propisuje istodobna primjena gabapentina s opioidima zbog rizika od pojave depresije CNS-a. U opservacijskom, ugniježđenom ispitivanju slučajeva i kontrola temeljenom na populaciji korisnika opioida, istodobno propisivanje opioida i gabapentina bilo je povezano s povećanim rizikom od smrti povezane s primjenom opioida, u usporedbi s propisivanjem primjene samih opioida (prilagođen omjer izgleda, 1,49 (95% CI, 1,18 do 1,88, p<0,001)).

Respiratorna depresija

Gabapentin je povezan s teškom respiratornom depresijom. Bolesnici s ugroženom respiratornom funkcijom, respiratornim ili neurološkim bolestima, oštećenjem bubrega, istodobnom primjenom depresora CNS-a i starije osobe mogu imati veći rizik od te teške nuspojave. U tih bolesnika možda će trebati prilagoditi dozu.

Primjena u starijih bolesnika (stariji od 65 godina)

Nije provedeno ni jedno sistematsko kliničko ispitivanje u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih. U jednom dvostruko slijepom ispitivanju u bolesnika starijih od 65 godina s neuropatskom boli,

somnolencija, periferni edemi i astenija su se pojavljivali s nešto većom učestalošću nego u mlađih bolesnika. Osim ovih nalaza, klinička ispitivanja nisu upućivala na razlike u profilu nuspojava između mlađih i starijih dobnih skupina bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Učinci dugotrajne primjene gabapentina (duže od 36 sedmica) na učenje, inteligenciju i razvoj djece i adolescenata nisu na odgovarajući način ispitivani. Korisni učinci dugotrajnog liječenja moraju se procijeniti u odnosu na potencijalne rizike takvog liječenja.

Zloupotreba i ovisnost

Gabapentin može izazvati ovisnost o lijeku čak i pri terapijskim dozama. Prijavljeni su slučajevi zloupotrebe i pogrešne primjene lijeka. Bolesnici s anamnezom zloupotrebe sredstava ovisnosti mogu biti izloženi većem riziku od pogrešne primjene, zloupotrebe i ovisnosti o gabapentinu te je potreban oprez kod primjene gabapentina u takvih bolesnika. Potrebno je pažljivo procijeniti rizik od pogrešne primjene, zloupotrebe ili ovisnosti u bolesnika prije propisivanja gabapentina.

Bolesnike liječene gabapentinom potrebno je nadzirati kako bi se uočili simptomi pogrešne primjene, zloupotrebe ili ovisnosti o gabapentinu, primjerice razvoj tolerancije, povećanje doze i zahtijevanje lijeka.

Simptomi ustezanja

Nakon prekida kratkotrajnog i dugotrajnog liječenja gabapentinom opaženi su simptomi ustezanja. Simptomi ustezanja mogu se pojaviti ubrzo nakon prekida liječenja, obično unutar 48 sati. Najčešće prijavljivani simptomi obuhvaćaju anksioznost, nesanicu, mučninu, bolove, znojenje, tremor, glavobolju, depresiju, neuobičajen osjećaj, omaglicu i malaksalost. Pojava simptoma ustezanja nakon prekida liječenja gabapentinom može upućivati na ovisnost o lijeku (vidjeti dio 4.8). Bolesnika je o tome potrebno obavijestiti na početku liječenja. Ako je potrebno prekinuti liječenje gabapentinom, preporučuje se postupno prekidanje tokom najmanje sedmice dana neovisno o indikacijama (vidjeti dio 4.2).

Laboratorijski testovi

Pri ispitivanju bjelančevina u urinu metodom test-trake može doći do lažno pozitivnih rezultata. Stoga se preporučuje provjera pozitivnih nalaza drugim metodama (kao što su Biuret metoda, turbidimetrijska ili kolorimetrijska metoda) ili tokom terapije gabapentinom treba koristiti druge metode od samog početka.

Katena sadrži laktazu. Bolesnici s rijetkim nasljednim problemima nepodnošljivosti galaktoze, manjka Lapp laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcije ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima ili drugi oblici interakcija

Postoje spontane prijave i prikazi slučajeva iz literature o respiratornoj depresiji, sedaciji i smrti povezanoj s primjenom gabapentina kada se istovremeno primjenjivao s depresorima CNS-a, uključujući opioide. U nekim od tih izvještaja, autori su smatrali da je kombinirana primjena gabapentina i opioida posebno zabrinjavajuća u neotpornih bolesnika, starijih osoba, bolesnika s ozbiljnom osnovnom respiratornom bolešću, bolesnika s polipragmazijom i bolesnika s poremećajima uzrokovanim zloupotrebom supstanci.

U kliničkom ispitivanju koje je uključilo zdrave ispitanike (n=12), pri primjeni 60 mg morfija u obliku kapsula s kontroliranim otpuštanjem 2 sata prije primjene 600 mg gabapentina u obliku kapsula, prosječni AUC gabapentina se povećao za 44% u usporedbi s gabapentinom primjenjenog bez morfija. Stoga, u bolesnika treba pažljivo pratiti pojavu znakova depresije centralnog nervnog sistema, kao što su somnolencija, sedacija i respiratorna depresija, te je dozu morfija ili gabapentina potrebno smanjiti na odgovarajući način.

Nisu zabilježene farmakokinetičke interakcije između gabapentina i fenobarbitala, fenitoina, valproične kiseline ili karbamazepina.

Farmakokinetika gabapentina u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika s epilepsijom koji istodobno uzimaju i druge antiepileptike odgovara onoj u zdravih pojedinaca.

Istodobna primjena gabapentina i nekih oralnih kontraceptiva koji sadržavaju noretindron i/ili etinil estradiol, ne utiče na farmakokinetička svojstva u stanju dinamičke ravnoteže bilo kojeg lijeka.

Istodobna primjena gabapentina i antacida koji sadrže aluminij ili magnezij, može uzrokovati smanjenje bioraspoloživosti gabapentina do 24%. Stoga se preporučuje gabapentin uzeti najmanje 2 sata nakon primjene antacida.

Probenecid ne utiče na izlučivanje gabapentina putem bubrega.

Pri istodobnoj primjeni gabapentina i cimetidina, zabilježeno je blago smanjenje izlučivanja gabapentina putem bubrega, ali bez kliničkog značaja.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Rizik povezan s epilepsijom i antiepilepticima općenito

Rizik oštećenja pri porođaju se povećava za faktor 2-3 u djece majki liječenih antiepilepticima. Najčešće su zabilježeni: rascjep nepca, kardiovaskularne malformacije i defekti neuralne cijevi. Istodobna primjena više antiepileptika može biti povezana s većim rizikom kongenitalnih malformacija nego kod primjene samo jednog antiepileptika. Stoga je važno primjenjivati samo jedan lijek kad god je to moguće. Ljekar treba stručno savjetovati žene koje bi mogle zatrudnjeti ili koje su u fertilnoj dobi te preispitati potrebu nastavka primjene antiepileptika u žena koje planiraju trudnoću. Antiepileptičku terapiju se ne smije naglo prekidati jer to može dovesti do niza napadaja koje mogu imati ozbiljne posljedice po majku i dijete. Usporeni razvoj u djeteta majke s epilepsijom rijetko je zabilježen. Nije moguće utvrditi je li usporeni razvoj djeteta posljedica genetskih ili socijalnih faktora, epilepsije majke ili antiepileptičkog liječenja.

Sindrom ustezanja u novorođenčadi (engl. *neonatal withdrawal syndrome*) prijavljen je u novorođenčadi izložene gabapentinu *in utero*. Istovremena izloženost gabapentinu i opioidima za vrijeme trudnoće može povisiti rizik od sindroma ustezanja u novorođenčadi. Potrebno je pažljivo nadzirati novorođenčad.

Rizik povezan s gabapentinom

Gabapentin prolazi kroz posteljicu u ljudi.

Za sada nisu dostupni odgovarajući podaci o primjeni gabapentina u trudnica.

Ispitivanja u životinja su pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik u ljudi nije poznat. Gabapentin se ne smije primjenjivati u trudnoći osim kada, prema procjeni ljekara, moguća korist za majku jasno premašuje moguće rizike po fetus.

Nije moguće dati konačni zaključak o povezanosti gabapentina primjenjivanog tokom trudnoće s povećanim rizikom kongenitalnih malformacija zbog same epilepsije te istodobne primjene drugih antiepileptika tokom svake registrirane trudnoće.

Dojenje

Gabapentin se izlučuje u majčino mlijeko. Budući da učinak na dojenče nije poznat, potreban je oprez prilikom primjene gabapentina u dojilja. Gabapentin se može primjenjivati u dojilja samo ako, prema procjeni ljekara, moguća korist jasno prevladava moguće rizike.

Plodnost

Nema učinka na plodnost u ispitivanjima na životinjama (vidjeti dio 5.3.).

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Δ Trigonik, lijek sa mogućim uticajem na psihofizičke sposobnosti (upozorenje prilikom upravljanja motornim vozilima i mašinama).

Gabapentin može imati manji ili umjereni uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama. Gabapentin djeluje na centralni nervni sistem i može izazvati pospanost, omaglicu ili neke druge slične simptome. Čak ako su blagog do umjerenog stepena, spomenute nuspojave mogu biti potencijalno opasne za bolesnike koji voze ili upravljaju mašinama. To se posebno odnosi na početak liječenja ili nakon povećanja doze.

4.8. Nuspojave

Nuspojave zabilježene tokom kliničkih ispitivanja provedenih u bolesnika s epilepsijom (dodatno ili osnovno liječenje gabapentinom) i s neuropatskom boli navedene su po organskim sistemima i učestalosti. Učestalost je definirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$, $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10000$). Kada je u kliničkim ispitivanjima primijećena različita učestalost neke nuspojave navedena je najveća zabilježena.

Dodatne nuspojave zabilježene tokom postmarketinškog praćenja su navedene pod nepoznata učestalost (nije moguće procijeniti učestalost na temelju dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su navedene od najozbiljnije prema najmanje ozbiljnoj.

Infekcije i infestacije

Vrlo često: virusna infekcija.

Često: pneumonija, upala disajnog sistema, upala mokraćnog sistema, infekcija, upala srednjeg uha.

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Često: leukopenija.

Nepoznato: trombocitopenija.

Poremećaji imunološkog sistema

Manje često: alergijske reakcije (npr. urtikarija).

Nepoznato: sindrom preosjetljivosti, sistemska reakcija koja može uključivati povišenu tjelesnu temperaturu, osip, hepatitis, limfadenopatiju, eozinofiliju i neke druge simptome, anafilaksija (vidjeti dio 4.4).

Poremećaji metabolizma i prehrane

Često: anoreksija, povećan apetit.

Manje često: hiperglikemija (najčešće opažena u bolesnika s dijabetesom)

Rijetko: hipoglikemija (najčešće opažena u bolesnika s dijabetesom)

Nepoznato: hiponatrijemija

Psihijatrijski poremećaji

Često: neprijateljstvo, konfuzija i emocionalna labilnost, depresija, anksioznost, nervoza, abnormalno razmišljanje.

Manje često: agitacija

Nepoznato: halucinacije, suicidalne misli, Ovisnost o lijeku

Poremećaji nervnog sistema

Vrlo često: somnolencija, omaglica, ataksija.

Često: konvulzije, hiperkinezije, dizarija, amnezija, tremor, nesanica, glavobolja, osjet sličan paresteziji, hipoestezije, loša koordinacija, nistagmus, pojačani, smanjeni refleksi ili nedostatak refleksa.

Manje često: hipokinezija, mentalna oštećenja.

Rijetko: gubitak svijesti.

Nepoznato: ostali poremećaji kretanja (npr. koreoatetozna, diskinezija, distonija).

Poremećaji oka

Često: smetnje vida kao što su ambliopija i diplopija.

Poremećaji uha i labirinta

Često: vrtoglavica.

Nepoznato: šum u uhu.

Srčani poremećaji

Manje često: palpitacije.

Krvožilni poremećaji

Često: hipertenzija, vazodilatacija.

Poremećaji disajnog sistema, prsišta i sredoprsja

Često: dispneja, bronhitis, faringitis, kašalj, rinitis.

Rijetko: respiratorna depresija.

Poremećaji probavnog sistema

Često: povraćanje, mučnina, abnormalnosti zubi, upala desni, proljev, bol u abdomenu, dispepsija, konstipacija, suhoća usta ili grla, nadutost.

Manje često: disfagija.

Nepoznato: pankreatitis.

Poremećaji jetre i žuči

Nepoznato: hepatitis, žutica.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: edem lica, purpura najčešće opisana kao masnice koje nastaju kao rezultat fizičke traume, osip, svrbež, akne.

Nepoznato: Stevens-Johnson-ov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, DRESS sindrom (vidjeti dio 4.4.), angioedem, *erythema multiforme*, alopecija,

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Često: artralgija, mialgija, bol u leđima, trzanje.

Nepoznato: rabdomioliza, mioklonus.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema

Nepoznato: akutno zatajenje bubrega, urinarna inkontinencija.

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

Često: impotencija.

Manje često: seksualna disfunkcija (uključujući promjene libida, poremećaje ejakulacije i anorgazmiju)

Nepoznato: povećanje tkiva grudi, ginekomastija.

Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo često: umor, povišena temperatura.

Često: periferni edemi, abnormalan hod, astenija, bol, malaksalost, sindrom gripe.

Manje često: generalizirani edemi

Nepoznato: sindrom ustezanja*, bol u prsima. Zabilježena je i iznenadna neobjašnjiva smrt, no nije utvrđena uzročna povezanost s primjenom gabapentina.

Pretrage

Često: smanjen broj leukocita u krvi, povećana tjelesna masa.

Manje često: povišene vrijednosti jetrenih enzima (AST, ALT) i bilirubina.

Nepoznato: povišena razina kreatin fosfokinaze

Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije

Često: slučajna ozljeda, prijelom, ogrebotina.

Manje često: pad

Tokom liječenja gabapentinom primijećeni su slučajevi pankreatitisa, ali uzročna povezanost s primjenom gabapentina nije razjašnjena (vidjeti dio 4.4).

U bolesnika koji su na hemodijalizi zbog terminalne faze zatajivanja bubrega, prijavljena je miopatija s povišenim razinama kreatinin kinaze.

Upale disajnih puteva, upala srednjeg uha, konvulzije i bronhitis zabilježeni su u djece samo tokom kliničkih ispitivanja. Dodatno, u kliničkim ispitivanjima u djece, često su primijećeni agresivno ponašanje i hiperkinezije.

* Nakon prekida kratkotrajnog i dugotrajnog liječenja gabapentinom opaženi su simptomi ustezanja. Simptomi ustezanja mogu se pojaviti ubrzo nakon prekida liječenja, obično unutar 48 sati. Najčešće prijavljivani simptomi obuhvaćaju anksioznost, nesanicu, mučninu, bolove, znojenje, tremor, glavobolju, depresiju, neuobičajen osjećaj, omaglicu i malaksalost (vidjeti dio 4.4.). Pojava simptoma ustezanja nakon prekida liječenja gabapentinom može upućivati na ovisnost o lijeku (vidjeti dio 4.8.). Bolesnika je o tome potrebno obavijestiti na početku liječenja. Ako je potrebno prekinuti liječenje gabapentinom, preporučuje se postupno prekidanje tokom najmanje sedmice dana neovisno o indikacijama (vidjeti dio 4.2.).

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletne slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj se više informacija može dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavu sumnje na neželjena dejstva lijeka, koji se može naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Akutna, po život opasna toksičnost nije zabilježena pri dozama manjim od 49 grama gabapentina. Simptomi predoziranja uključuju: omaglicu, dvoslike, nerazumljiv govor, omamljenost, gubitak svijesti, letargiju i blagi proljev. Svi su se bolesnici u potpunosti oporavili uz potpurnu terapiju. Smanjena apsorpcija gabapentina pri većim dozama ograničava apsorpciju lijeka u slučajevima predoziranja i tako smanjuje toksičnost zbog predoziranja.

Predoziranje gabapentinom, posebno u kombinaciji s drugim lijekovima s učinkom na CNS, može rezultirati komom.

Iako se gabapentin može ukloniti hemodijalizom, iskustvo je pokazalo da to obično nije potrebno. Međutim, u bolesnika s teškim poremećajem funkcije bubrega hemodijaliza može biti indicirana.

Nije utvrđena oralna letalna doza gabapentina u miševa i štakora kojima su davane doze i do 8000 mg/kg. Znakovi akutne toksičnosti u životinja uključivali su: ataksiju, otežano disanje, ptozu, hipoaktivnost ili ekscitiranost.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska grupa: Ostali antiepileptici
ATK oznaka: N03AX12

Mehanizam djelovanja

Gabapentin brzo ulazi u mozak i sprječava napade u više životinjskih modela epilepsije. Gabapentin nema afinitet za GABAA ili GABAB receptor niti mijenja metabolizam GABA-e (gama-aminomaslačna kiselina). Ne veže se na receptore ostalih neurotransmitera u mozgu i ne ulazi u interakcije s natrijevim kanalima. Gabapentin se veže visokim afinitetom na $\alpha 2\delta$ (alfa-2- delta) podjedinicu naponom kontroliranih kalcijevih kanala te je predloženo da je vezanje na $\alpha 2\delta$ podjedinicu moguće povezano s antikonvulzivnim učinkom gabapentina u životinja. Široki probir (eng. *broad panel screening*) ne ukazuje na dodatne ciljane molekule osim $\alpha 2\delta$.

Dokazi iz nekoliko nekliničkih modela ukazuju da je farmakološka aktivnost gabapentina moguće posredovana vezanjem na $\alpha 2\delta$ putem redukcije u otpuštanju ekscitirajućih neurotransmitera u regijama centralnog nervnog sistema. Takva aktivnost može biti temelj antikonvulzivne aktivnosti gabapentina. Još je potrebno utvrditi važnost ovih aktivnosti gabapentina za njegov antikonvulzivni učinak u ljudi.

Gabapentin također pokazuje djelotvornost u nekoliko životinjskih nekliničkih modela boli. Predlaže se da specifično vezanje gabapentina na $\alpha 2\delta$ podjedinicu rezultira u više različitih djelovanja koja mogu biti odgovorna za analgetsku aktivnost u životinjskim modelima. Analgetska aktivnost gabapentina može nastupiti u leđnoj moždini kao i u višim centrima mozga putem interakcija s descendnim putevima koji inhibiraju bol. Važnost ovih nekliničkih svojstava za kliničku aktivnost u ljudi je nepoznata.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Kliničko ispitivanje dodatnog liječenja parcijalnih napada u pedijatrijskih bolesnika, u dobi od 3 do 12 godina, pokazalo je numeričku, ali ne statistički bitnu razliku u 50 % stopi odgovora u korist skupine koja je dobivala gabapentin u odnosu na skupinu koja je dobivala placebo. Dodatne post-hoc analize stope odgovora prema dobi nije otkrila statistički bitan učinak dobi, bilo kao kontinuirana ili dihotomna varijabla (starosne skupine 3 - 5 i 6 - 12 godina). Rezultati dodatne *post-hoc* analize prikazani su u sljedećoj tablici.

Tablica 3. Odgovor na liječenje ($\geq 50\%$ -tno poboljšanje) i dob MITT* populacije

Dobna skupina	Placebo	Gabapentin	p-vrijednost
< 6 godina	4/21 (19,0%)	4/17 (23,5%)	0,7362
6-12 godina	17/99 (17,2%)	20/96 (20,8%)	0,5144

*Modificirana populacija s namjenom liječenja (MITT, engl. modified intent to treat population) se definira kao svi bolesnici kojima je procesom randomizacije određena primjena ispitivanog lijeka i koji su vodili dnevnik o napadima kroz razdoblje od 28 dana tokom osnovne i dvostruko slijepe faze.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon oralne primjene vršne koncentracije (C_{max}) gabapentina u plazmi postižu se unutar 2-3 sata. Bioraspoloživost gabapentina (udio apsorbirane doze) se smanjuje s povećanjem doze. Apsolutna bioraspoloživost kapsule od 300 mg je oko 60%. Hrana, uključujući i prehranu s visokim udjelom masnoća, nema klinički značajan utjecaj na farmakokinetiku gabapentina.

Farmakokinetika gabapentina se ne mijenja ponavljanjem primjene. Iako su se u kliničkim ispitivanjima koncentracije gabapentina u plazmi obično kretale između 2 i 20 $\mu\text{g/ml}$, one nisu pokazatelj neškodljivosti i učinkovitosti.

Farmakokinetička svojstva su prikazana u Tablici 4.

Tablica 4. Sažetak srednjih vrijednosti (%CV) farmakokinetičkih svojstava gabapentina u stanju dinamičke ravnoteže nakon primjene svakih 8 sati

Farmakokinetička svojstva	300 mg (n=7)		400 mg (n=14)		800 mg (n=14)	
	srednja	(%CV)	srednja	(%CV)	srednja	(%CV)
C _{max} (µg/ml)	4,02	24	5,74	38	8,71	29
t _{max} (hr)	2,7	18	2,1	54	1,6	76
T1/2 (hr)	5,2	12	10,8	89	10,6	41
AUC (0-8) µg x hr/ml	24,8	24	34,5	34	51,4	27
Ae% (%)	ND	ND	47,2	25	34,4	37

C_{max} - vršna koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže

t_{max} - vrijeme potrebno za postizanje C_{max}

T1/2 - poluvrijeme izlučivanja

AUC (0-8) - površina ispod krivulje (koncentracija u plazmi-vrijeme) u stanju dinamičke ravnoteže u razdoblju od 0 do 8 sati nakon doziranja

Ae% - udio doze koja se izlučuje u nepromijenjenom obliku urinom u razdoblju od 0 do 8 sati nakon doziranja

ND - nedostupno.

Distribucija

Gabapentin se ne veže na bjelančevine plazme i volumen distribucije je 57,7 l. U bolesnika s epilepsijom koncentracije gabapentina u cerebrospinalnom likvoru su otprilike 20% odgovarajućih koncentracija u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže.

Gabapentin se izlučuje u majčino mlijeko.

Biotransformacija

Nema podataka o metabolizmu gabapentina u ljudi. Gabapentin ne inducira hepatalne oksidaze, enzime mješovitih funkcija u jetri koji su odgovorni za metabolizam lijekova.

Eliminacija

Gabapentin se izlučuje u nepromijenjenom obliku, u potpunosti putem bubrega. Poluvrijeme izlučivanja gabapentina ne ovisi o dozi i u prosjeku iznosi 5-7 sati.

U starijih osoba i u bolesnika s poremećenom funkcijom bubrega smanjen je klirens gabapentina iz plazme. Konstanta stope eliminacije, klirens iz plazme i bubrežni klirens gabapentina su direktno proporcionalni s klirensom kreatinina.

Gabapentin se može ukloniti iz plazme procesom hemodijalize. Preporučuje se prilagođavanje doze u bolesnika s poremećenom funkcijom bubrega ili bolesnika na hemodijalizi (vidjeti dio 4.2).

Farmakokinetika gabapentina u djece je ispitivana u 50 zdravih ispitanika u dobi od 1 mjeseca do 12 godina. Općenito, koncentracije gabapentina u plazmi u djece starije od 5 godina odgovaraju onima u odraslih kad se primjenjene doze prikažu na kg tjelesne mase (mg/kg).

U farmakokinetičkoj studiji na 24 zdrava ispitanika pedijatrijske populacije u starosti između 1 i 48 mjeseci, primijećeni su za oko 30% smanjeni AUC, smanjeni C_{max} i povišeni klirens po tjelesnoj težini, u usporedbi s podacima dostupnima za djecu stariju od 5 godina.

Linearnost / nelinearnost

Bioraspoloživost gabapentina (udio apsorbirane doze) se smanjuje s povećanjem doze što uzrokuje nelinearnost u farmakokinetičkim svojstvima koji uključuju parametar bioraspoloživosti (F) poput Ae%, CL/F i Vd/F. Farmakokinetika izlučivanja (farmakokinetička svojstva koja ne uključuju F npr. CLr i T1/2) najbolje je opisana linearnom farmakokinetikom. Koncentracije gabapentina u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže se mogu predvidjeti na osnovu podataka dobivenih nakon primjene jedne doze gabapentina.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kancerogeneza

Gabapentin je putem hrane primjenjivan kod miševa u dozama 200, 600 i 2000 mg/kg/dan, te štakora u dozama 250, 1000 i 2000 mg/kg/dan, tokom dvije godine. Samo u muških životinja, kod najvećih doza, uočen je statistički značajan porast učestalosti tumora acinarnih stanica gušterače.

Vršne koncentracije lijeka u plazmi štakora kod doze od 2000 mg/kg, su 10 puta veće od koncentracija u plazmi ljudi koji su dobivali 3600 mg/dan. Tumori acinarnih stanica gušterače u muških životinja spadaju u malignome niskog stupnja, nisu uticali na preživljavanje, nisu metastazirali niti invadirali okolno tkivo te su bili slični tumorima uočenim u kontrolnih životinja.

Nije jasna povezanost ovih tumora acinarnih stanica gušterače u muških štakora s kancerogenim rizikom u ljudi.

Mutageneza

Gabapentin nije pokazao genotoksični potencijal. Nije bio mutagen u standardnim pokusima *in vitro* na bakterijama ili stanicama sisara. Gabapentin također nije izazvao strukturalnu aberaciju hromosoma iz stanica sisara *in vitro* ili *in vivo*, niti je izazvao stvaranje mikronukleusa u koštanoj srži hrčka.

Uticaj na plodnost

Nisu uočeni štetni učinci na plodnost ili reprodukciju štakora kod doziranja do 2000 mg/kg (oko 5 puta veća doza od maksimalne dnevne doze za čovjeka, na temelju mg/m² površine tijela).

Teratogeneza

Gabapentin nije povećao učestalost malformacija, u usporedbi s kontrolnom skupinom, u potomaka miševa, štakora ili kunića, a kod doza do 50, 30 i 25 puta većih od dnevne doze za čovjeka - 3600 mg, (odnosno 4, 5 ili 8 puta većih od dnevne doze za čovjeka na temelju mg/m²).

Gabapentin je izazvao zakašnjelu osifikaciju lobanje, kičme, prednjih i stražnjih udova u glodavaca, što ukazuje na retardaciju fetalnog rasta. Ti su učinci uočeni kad su gravidne ženke miša primale oralne doze od 1000 ili 3000 mg/kg/dan tokom organogeneze, te u štakora kojima je dana doza od 2000 mg/kg prije ili za vrijeme parenja i tokom gestacije. Ove su doze otprilike oko 1 do 5 puta veće od doza za čovjeka - 3600 mg, na temelju mg/m².

Nije bilo učinaka u gravidnih ženki miševa koje su primale 500 mg/kg/dan (oko polovine dnevne doze za čovjeka na temelju mg/m²).

Uočena je povećana učestalost hidrouretera i/ili hidronefroze u štakora koji su dobivali 2000 mg/kg/dan tokom studije fertilnosti i opće reproduktivne studije, 1500 mg/kg/dan u ispitivanjima teratogeneze te 500, 1000 i 2000 mg/kg/dan u studijama prenatalnog i postnatalnog razvoja. Nije poznato značenje tih nalaza, ali povezuje ih se s usporenim razvojem. Te su doze također bile oko 1 do 5 puta veće od doze za čovjeka - 3600 mg, na temelju mg/m².

U ispitivanju teratogeneze kod kunića, došlo je do pojave postimplantacijskog gubitka fetusa u gravidnih ženki kunića pri dozama od 60, 300 i 1500 mg/kg/dan, za vrijeme organogeneze. Te su doze oko 0,3 do 8 puta veće od dnevne doze za čovjeka - 3600 mg na temelju mg/m².

Granice sigurnosti nisu dovoljne kako bi se isključili rizici tih učinaka kod ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih supstanci

Laktoza hidrat
Kukuruzni škrob
Talk
Želatina
Titanijev dioksid (E171)

KATENA 300 mg kapsule sadrže još
Žuti željezov oksid (E172)

- 6.2. Inkompatibilnosti**
Nisu poznate.
- 6.3. Rok valjanosti**
3 godine
- 6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**
Čuvati pri temperaturi do 25 °C.
- 6.5. Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (spremnika)**
KATENA 100 mg kapsule: 20 (2x10) kapsula u PVC/Al blisteru
KATENA 300 mg kapsule: 50 (5x10) kapsula u PVC/Al blisteru
- 6.6. Upute za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka**
/
- 6.7. Režim izdavanja**
Lijek se izdaje na ljekarski recept.
- 7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)**
Farmavita d.o.o. Sarajevo
Igmanska 5a,
71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina
- PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)**
FARMAVITA d.o.o. SARAJEVO
Igmanska 5a,
71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina
- NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**
FARMAVITA d.o.o. Sarajevo
Igmanska 5a,
71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina
- 8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**
KATENA 100 mg kapsule: 20 (2x10) kapsula u PVC/Al blisteru: 04-07.3-2-536/22 od 17.11.2022.
KATENA 300 mg kapsule: 50 (5x10) kapsula u PVC/Al blisteru: 04-07.3-2-537/22 od 17.11.2022.
- 9. DATUM REVIZIJE TEKSTA**
10.11.2023. godine