

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

KATENA 100 mg kapsule
KATENA 300 mg kapsule
KATENA 400 mg kapsule

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.
KATENA 400 mg kapsule: 1 kapsula sadrži 400 mg gabapentina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

KATENA 100 mg kapsule: 1 kapsula sadrži 16,8 mg laktoza hidrata.
KATENA 300 mg kapsule: 1 kapsula sadrži 50,5 mg laktoza hidrata.
KATENA 400 mg kapsule: 1 kapsula sadrži 67,3 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

KATENA 100 mg kapsule su bijele boje i sadrže bijeli prah.

KATENA 300 mg kapsule su žute boje i sadrže bijeli prah.

KATENA 400 mg kapsule su narančaste boje i sadrže bijeli prah.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Epilepsija

Gabapentin se primjenjuje kao *dodatna terapija* parcijalnih napada, s 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, s 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

Doziranje

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

H A L M E D
06 - 02 - 2024
ODOBRENO

Preporuke doziranja za djecu mlađu od 12 godina navedene su dalje u tekstu ovog poglavlja pod posebnim podnaslovom u ovom odjeljku.

Tablica 1.

Tablica doziranja – početna titracija doze		
1. dan	2. dan	3. dan
300 mg 1x na dan	300 mg 2 x na dan	300 mg 3 x na dan

Prekid primjene gabapentina

U skladu sa sadašnjom kliničkom praksom, ako treba prekinuti primjenu gabapentina, to treba učiniti postupno tijekom najmanje tjedan dana, neovisno o indikaciji.

Epilepsija

Epilepsija obično zahtijeva dugotrajno liječenje. Dozu određuje nadležni liječnik 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. Potom, na temelju individualnog odgovora bolesnika i podnošljivosti lijeka, doza se može povećati za 300 mg/dan svaka 2 - 3 dana do najveće moguće doze od 3600 mg/dan. Za neke bolesnike je prikladnija sporija titracija doze gabapentina. Najkraće vrijeme potrebno za postizanje doze od 1800 mg/dan je tjedan dana, za 2400 mg/dan su potrebna 2 tjedna, a za najveću dnevnu dozu od 3600 mg/dan potrebna su 3 tjedna. 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 dulji 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 postupnom 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. Tijekom dugotrajnih kliničkih ispitivanja, 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 dulji 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 shemi 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 tjedan dana, za 2400 mg su potrebna 2 tjedna, a za najveću dnevnu dozu od 3600 mg potrebna su 3 tjedna.

U kliničkim ispitivanjima liječenja periferne neuropatske boli kao što su bolna dijabetička neuropatija i post-herpetična neuralgija, djelotvornost i sigurnost nisu ispitivane za razdoblje liječenja dulje od

5 mjeseci. Ako bolesnik za liječenje periferne neuropatske boli zahtijeva liječenje dulje od 5 mjeseci, nadležni liječnik treba procijeniti klinički status bolesnika i procijeniti potrebu za dodatnom terapijom.

Upute za sve indikacije

U bolesnika sa slabijim općim zdravstvenim stanjem, kao što je smanjena tjelesna masa, stanje nakon transplantacije organa i dr., dozu treba pažljivo titrirati, bilo primjenom manjih jačina ili duljim 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 oštećenjem funkcije bubrega

U bolesnika s oštećenjem funkcije 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 oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina <79 ml/min).

^b Dnevna doza 150 mg uzima se 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).

Bolesnici na hemodijalizi

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

U bolesnika s oštećenom 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.

Način primjene

Namijenjeno za primjenu kroz usta.

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

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

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. Znakovi i simptomi u prijavljenim slučajevima uključivali su otežano disanje, oticanje usana, grla i jezika i hipotenziju koji su zahtijevali hitno liječenje. Bolesnike treba uputiti da prekinu terapiju gabapentinom i odmah potraže medicinsku skrb ako osjete znakove ili simptome anafilaksije (vidjeti dio 4.8.).

Suicidalne misli i ponašanje

Suicidalne misli i suicidalno ponašanje su zabilježeni u bolesnika liječenih antiepilepticima u različitim indikacijama. Meta-analiza randomiziranih, placebom kontroliranih, kliničkih ispitivanja antiepileptika također upućuje na blago povećani rizik 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.).

Stoga, u bolesnika treba pratiti pojavu suicidalnih misli i znakova suicidalnog ponašanja te razmotriti primjenu odgovarajućeg liječenja. Bolesnike (i njegovatelje bolesnika) treba upozoriti da odmah potraže medicinsku pomoć nakon što primijete znakove suicidalnog ponašanja ili misli, odnosno neuobičajene promjene u ponašanju. Potrebno je razmotriti prekid terapije gabapentinom u slučaju suicidalnih misli i ponašanja.

Akutni pankreatitis

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

Napadaji

Iako nema podataka koji bi upućivali na mogućnost nastanka povratnih napada tijekom primjene gabapentina, nagli prekid primjene antiepileptika može uzrokovati pojavu epileptičkog statusa (vidjeti dio 4.2.).

Kao i kod drugih antiepileptika, u nekih bolesnika tijekom primjene gabapentina moguće je povećanje učestalosti napada ili promjena tipa napadaja.

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 je apsans i može pogoršati kliničku sliku u tih bolesnika. Stoga, gabapentin treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s mješovitim napadajima, uključujući apsans.

Omaglica, somnolencija, gubitak svijesti, konfuzija i mentalno oštećenje

Liječenje gabapentinom povezano je s omaglicom i somnolencijom, što može dovesti do slučajnih ozljeda (pad) u starijih bolesnika. Također, nakon stavljanja lijeka u promet, prijavljeni su slučajevi konfuzije, gubitka svijesti i mentalnih oštećenja. 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 središnjeg živčanog sustava (SŽS)

Bolesnike koji trebaju istodobno liječenje depresorima SŽS-a, uključujući opioide, potrebno je pažljivo pratiti radi znakova depresije SŽS-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 SŽS-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 SŽS-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 SŽS-a i starije osobe mogu imati veći rizik od te teške nuspojave. U tih bolesnika možda će trebati prilagoditi dozu.

Stariji bolesnici (stariji od 65 godina)

Nije provedeno nijedno sustavno 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 (dulje od 36 tjedana) 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.

Pogrešna primjena, mogućnost zlouporabe i ovisnost

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

Bolesnike liječene gabapentinom potrebno je nadzirati kako bi se uočili simptomi pogrešne primjene, zlouporabe 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

H A L M E D
06 - 02 - 2024
ODOBRENO

obavijestiti na početku liječenja. Ako je potrebno prekinuti liječenje gabapentinom, preporučuje se postupno prekidanje tijekom najmanje tjedan 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 tijekom terapije gabapentinom treba koristiti druge metode od samog početka.

Ovaj lijek sadrži laktozu

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Postoje spontane prijave i prikazi slučajeva iz literature o respiratornoj depresiji, sedaciji i smrti povezanoj s primjenom gabapentina kada se istodobno primjenjivao s depresorima SŽS-a, uključujući opioide. U nekima od tih izvješća, autori su smatrali da je kombinirana primjena gabapentina i opioida osobito zabrinjavajuća u neotpornih bolesnika, starijih osoba, bolesnika s ozbiljnom osnovnom respiratornom bolešću, bolesnika s polipragmazijom i bolesnika s poremećajima uzrokovanim zlouporabom tvari.

U kliničkom ispitivanju koje je uključilo zdrave ispitanike (n=12), kod primjene 60 mg morfija u obliku kapsula s kontroliranim otpuštanjem 2 sata prije primjene 600 mg gabapentina u obliku kapsula, površina ispod krivulje (AUC) se povećala za 44% u usporedbi s gabapentinom primijenjenim bez morfija. Stoga je bolesnike kojima je potrebno istodobno liječenje opioidima potrebno pažljivo pratiti zbog mogućih simptoma depresije središnjeg živčanog sustava poput somnolencije, sedacije i respiratorne depresije te je potrebno dozu gabapentina ili opioida smanjiti na odgovarajući način.

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

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

Istodobna primjena gabapentina i nekih oralnih kontraceptiva koji sadrže noretindron i/ili etinilestradiol ne utječe 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 utječe 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 za prirodne malformacije se povećava za faktor 2-3 u djece majki liječenih antiepilepticima. Najčešće su zabilježeni: rascjep nepca, kardiovaskularne malformacije i oštećenja 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. Liječnik 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 uzrokovati pojavu konvulzija koje mogu imati opasne 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*. Istodobna izloženost gabapentinu i opioidima tijekom trudnoće može povisiti rizik od sindroma ustezanja u novorođenčadi. Potrebno je pažljivo nadzirati novorođenčad.

Rizik povezan s gabapentinom

Gabapentin prolazi kroz posteljicu u ljudi.

Nema podataka ili su podaci o primjeni gabapentina u trudnica ograničeni.

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 liječnika, moguća korist za majku jasno premašuje moguće rizike po fetus.

Nije moguće dati konačni zaključak o povezanosti gabapentina primjenjivanog tijekom trudnoće s povećanim rizikom kongenitalnih malformacija zbog same epilepsije te istodobne primjene drugih antiepileptika tijekom 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 liječnika, moguća korist jasno prevladava moguće rizike.

Plodnost

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

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Katena malo ili umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Katena djeluje na središnji živčani sustav i može izazvati pospanost, omaglicu ili neke druge slične simptome. Čak ako su blagog do umjerenog stupnja, spomenute nuspojave mogu biti potencijalno opasne za bolesnike koji voze ili upravljaju strojevima. To se posebno odnosi na početak liječenja ili nakon povećanja doze.

4.8. Nuspojave

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

Dodatne nuspojave zabilježene tijekom postmarketinškog praćenja su navedene pod nepoznata učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

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

Infekcije i infestacije

Vrlo često: virusna infekcija.

Često: pneumonija, upala dišnog sustava, upala mokraćnog sustava, infekcija, upala srednjeg uha.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Često: leukopenija.

Nepoznato: trombocitopenija.

Poremećaji imunološkog sustava

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, povećani 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, poremećaj mišljenja.

Manje često: agitacija

Nepoznato: halucinacije, suicidalne misli, ovisnost o lijeku.

Poremećaji živčanog sustava

Vrlo često: somnolencija, omaglica, ataksija.

Često: konvulzije, hiperkinezije, dizartrija, amnezija, tremor, nesanica, glavobolja, osjet sličan paresteziji, hipoestezijske, smetnje koordinacije, nistagmus, pojačani ili 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: tinitus.

Srčani poremećaji

Manje često: palpitacije.

Krvožilni poremećaji

Često: hipertenzija, vazodilatacija.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

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

Rijetko: respiratorna depresija.

Poremećaji probavnog sustava

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 obično kao krvni podljev nakon fizičke ozljede, osip, svrbež, akne.

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

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

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

Nepoznato: rabdomioliza, mioklonus.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Nepoznato: akutno zatajenje bubrega, urinarna inkontinencija.

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Često: impotencija.

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

Nepoznato: povećanje tkiva grudi, ginekomastija.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo često: umor, vrućica.

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 broja leukocita u krvi, povećanje tjelesne težine.

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.

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

U bolesnika na hemodijalizi u terminalnoj fazi zatajivanja bubrega zabilježena je miopatija s povišenim razinama kreatinin kinaze.

Upale dišnih puteva, upala srednjeg uha, konvulzije i bronhitis zabilježeni su u djece samo tijekom 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

H A L M E D
06 - 02 - 2024
O D O B R E N O

o tome potrebno obavijestiti na početku liječenja. Ako je potrebno prekinuti liječenje gabapentinom, preporučuje se postupno prekidanje tijekom najmanje tjedan dana neovisno o indikacijama (vidjeti dio 4.2.).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V.](#)

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.

Predoziiranje gabapentinom, posebno u kombinaciji s drugim lijekovima koji imaju depresivni učinak na SŽS može uzrokovati komu.

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 skupina: Analgetici, ostali analgetici i antipiretici ATK oznaka: N02BF01

Mehanizam djelovanja

Gabapentin brzo ulazi u mozak i sprječava napadaje 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 središnjeg živčanog sustava. 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 descendentnim putevima koji inhibiraju bol. Važnost ovih nekliničkih svojstava za kliničku aktivnost u ljudi je nepoznata.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Kliničko ispitivanje primjene gabapentina kao dodatnog liječenja parcijalnih napadaja u pedijatrijskih ispitanika u dobi 3 do 12 godina, pokazalo je brojčanu, ali ne i statistički značajnu razliku kod 50%-tne stope odgovora na liječenje gabapentinom u odnosu na placebo. Naknadne *post-hoc* analize odgovora na liječenje gabapentinom, prema dobi, nisu pokazale statistički značajan učinak dobi bilo kao kontinuirane ili dihotomne varijable (dobne skupine 3 do 5 i 6 do 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 do 12 godina	17/99 (17,2%)	20/96 (20,8%)	0,5144

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

Farmakokinetički parametar	300 mg (n=7)		400 mg (n=14)		800 mg (n=14)	
	srednja	(%CV)	srednja	(%CV)	srednja	(%CV)
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	4,02	24	5,74	38	8,71	29
t_{max} (hr)	2,7	18	2,1	54	1,6	76
$T_{1/2}$ (hr)	5,2	12	10,8	89	10,6	41
AUC (0-8) $\mu\text{g} \times \text{hr/ml}$	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}

$T_{1/2}$ – poluvrijeme eliminacije

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 57,7 l. U bolesnika s epilepsijom koncentracije gabapentina u cerebrospinalnom likvoru (CSL) 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 enzime u jetri koji su odgovorni za metabolizam lijekova.

Eliminacija

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

U starijih osoba i u bolesnika s oštećenom 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 u 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 primijenjene doze prikažu na kg tjelesne mase (mg/kg). U farmakokinetičkoj studiji na 24 zdrava ispitanika pedijatrijske populacije u starosti između 1 i 48 mjeseci, zamijećeni su za oko 30% smanjeni AUC, smanjeni C_{max} i povišeni klirens po tjelesnoj težini, u usporedbi s podacima dostupnima u djece starije od 5 godina.

Linearnost/ne-linearnost

Bioraspoloživost gabapentina (udio apsorbirane doze) se smanjuje s povećanjem doze što uzrokuje ne-linearnost 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 $T_{1/2}$) najbolje je opisana linearnom farmakokinetikom. Koncentracije gabapentina u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže mogu se predvidjeti na osnovi podataka dobivenih nakon primjene jedne doze gabapentina.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja kancerogenosti

Gabapentin je pokusnim životinjama davan s hranom tijekom dvije godine i to miševima u dozama 200, 600 i 2000 mg/kg/dan, a štakorima 250, 1000 i 2000 mg/kg/dan. Samo u muških štakora, 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 štakora spadaju u malignome niskog stupnja, nisu utjecali na preživljavanje, nisu metastazirali niti invadirali okolno tkivo te su bili slični tumorima uočenim u kontrolnih životinja.

Nije poznat značaj ovih nalaza za procjenu rizika od kancerogeneze u ljudi.

Ispitivanja mutagenosti

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

Ispitivanja utjecaja 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/m^2 površine tijela).

HALMED
06 - 02 - 2024
ODOBRENO

Ispitivanja teratogenosti

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 lubanje, kralježaka, 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 tijekom organogeneze, odnosno ženke štakora primale dozu od 2000 mg/kg prije ili za vrijeme parenja i tijekom gestacije. Te su doze po prilici 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 u ispitivanjima utjecaja na reprodukciju, 1500 mg/kg/dan u ispitivanjima teratogenosti te 500, 1000 i 2000 mg/kg/dan u ispitivanjima utjecaja na prenatalni i postnatalni razvoj. 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 teratogenosti na kunićima, došlo je do povećane učestalosti post-implantacijskog gubitka fetusa, a kod doza od 60, 300 i 1500 mg/kg/dan, primijenjenih tijekom 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 u ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

laktoza hidrat
kukuruzni škrob
talk
želatina
titanijev dioksid (E171).

KATENA 300 mg kapsule sadrže još žuti željezov oksid (E172).
KATENA 400 mg kapsule sadrže još žuti i crveni željezov oksid (E172).

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

H A L M E D
06 - 02 - 2024
ODOBRENO

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

KATENA 100 mg kapsule: 20 (2x10) kapsula u PVC/Al blisteru.

KATENA 300 mg kapsule: 50 (5x10) kapsula u PVC/Al blisteru.

KATENA 400 mg kapsule: 50 (5x10) kapsula u PVC/Al blisteru.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BELUPO lijekovi i kozmetika, d.d.

Ulica Danica 5

48 000 Koprivnica

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KATENA 100 mg kapsule: HR-H-111674397

KATENA 300 mg kapsule: HR-H-099779637

KATENA 400 mg kapsule: HR-H-398073486

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 30. kolovoza 2004.

Datum posljednje obnove odobrenja: 30. prosinca 2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

20.12.2023.

H A L M E D
06 - 02 - 2024
ODOBRENO