

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Δ

Katena<sup>®</sup>; 300 mg; kapsule, tvrde

INN: gabapentin

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula, tvrda sadrži 300 mg gabapentina.

Jedna kapsula, tvrda sadrži 50,5 mg laktoza, monohidrata.

Za spisak svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Izgled: tvrde želatinske kapsule No.1 žutog tela i žute kape, koje sadrže beli kristalni prašak.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

##### Epilepsija

Gabapentin se primenjuje kao dodatna terapija u lečenju parcijalnih napada sa ili bez sekundarne generalizacije kod odraslih i dece uzrasta 6 godina i starije (videti odeljak 5.1).

Gabapentin je indikovano kao monoterapija u lečenju parcijalnih napada sa ili bez sekundarne generalizacije kod odraslih i adolescenata uzrasta 12 godina i starijih.

##### Terapija perifernog neuropatskog bola

Gabapentin se primenjuje za lečenje perifernog neuropatskog bola poput bolne dijabetesne neuropatije i postherpetične neuralgije kod odraslih.

#### 4.2. Doziranje i način primene

##### Doziranje

Za sve indikacije, lečenje odraslih i adolescenata uzrasta 12 godina i više započinje se prema šemi navedenoj u Tabeli 1. Preporuke za doziranje kod dece mlađe od 12 godina navedene su dalje u tekstu ovog odeljka pod odgovarajućim podnaslovom.

Tabela 1. Doziranje – početna titracija doze

1. dan	2. dan	3. dan
300 mg, jedanput dnevno	300 mg, dvaput dnevno	300 mg, tri puta dnevno

##### Obustavljanje primene gabapentina

U skladu sa aktuelnom kliničkom praksom, obustavljanje primene gabapentina treba izvršiti postepenim smanjivanjem doze tokom perioda od najmanje nedelju dana, nezavisno od indikacije.

##### Epilepsija

Epilepsija obično zahteva dugotrajno lečenje. Dozu gabapentina određuje lekar na osnovu individualne podnošljivosti i efikasnosti.

### *Odrasli i adolescenti*

U kliničkim studijama, efektivni raspon doza se kreće od 900 do 3600 mg/dan. Lečenje može da se započne primenom doze od 300 mg, tri puta na dan prvoga dana, ili titriranjem doze kako je opisano u Tabeli 1. Potom, na osnovu individualnog odgovora pacijenta i podnošljivosti, doza se može dalje povećavati za po 300 mg na dan na svaka 2-3 dana, sve do maksimalne doze od 3600 mg/dan. Kod pojedinih pacijenata može biti potrebno i sporije (postepenije) povećanje doze. Minimalno vreme tokom koga treba dostići dozu od 1800 mg/dan je nedelju dana, da bi se dostigla doza od 2400 mg/dan potrebno je ukupno 2 nedelje, a da bi se dostigla doza od 3600 mg/dan potrebno je ukupno 3 nedelje. Doze do 4800 mg/dan su bile dobro podnošene u dugotrajnim, otvorenim kliničkim studijama. Ukupnu dnevnu dozu treba podeliti na tri pojedinačne doze, a maksimalni interval između doza ne sme biti duži od 12 sati kako bi se sprečila pojava epileptičnih napada.

### *Deca uzrasta 6 godina i starija*

Početna doza treba da se kreće između 10 i 15 mg/kg/dan, a efektivna doza treba da se postigne titracijom doza tokom perioda od približno tri dana. Efektivna doza gabapentina kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta 6 godina i starijih je 25 do 35 mg/kg/dan. Doze do 50 mg/kg/dan su dobro podnošene u dugotrajnoj kliničkoj studiji. Ukupnu dnevnu dozu treba podeliti u tri pojedinačne doze, a maksimalni interval između doza ne sme biti duži od 12 sati.

Praćenje koncentracije gabapentina u plazmi nije neophodno u svrhu optimizacije terapije gabapentinom. Takođe, gabapentin se može koristiti u kombinaciji sa drugim antiepilepticima, a da pritom ne dolazi do promena koncentracije u plazma kako gabapentina tako i drugih antiepileptika.

### Periferni neuropatski bol

#### *Odrasli*

Lečenje se može započeti titracijom doze kako je opisano u Tabeli 1. Umesto toga, početna doza može da bude 900 mg/dan, podeljena u tri jednake doze, a može se povećavati po potrebi, zavisno od individualnog odgovora pacijenata i podnošljivosti, za po 300 mg/dan na svaka 2-3 dana do maksimalne doze od 3600 mg/dan. Kod pojedinih pacijenata može biti potrebno i sporije (postepenije) povećanje doze. Minimalno vreme potrebno da se dostigne doza od 1800 mg/dan je nedelju dana, da se dostigne 2400 mg/dan potrebno je ukupno 2 nedelje, a da se dostigne 3600 mg/dan neophodno je ukupno 3 nedelje.

U kliničkim studijama lečenja perifernog neuropatskog bola kao što su bolna dijabetesna neuropatija i postherpetična neuralgija, efikasnost i bezbednost primene nisu ispitivane za period lečenja duži od 5 meseci. Ako lečenje pacijenata od perifernog neuropatskog bola zahteva period duži od 5 meseci, lekar treba da proceni kliničko stanje pacijenta, i potrebu za dodatnom terapijom.

#### Uputstvo za sve indikacije

Kod pacijenata sa lošim opštim zdravstvenim stanjem, npr. sa malom telesnom masom, posle transplantacije organa i sl., potrebna je sporija titracija doze korišćenjem manjih doznih jačina ili dužih intervala između povećanja doze.

#### Upotreba kod starijih pacijenata (iznad 65 godina starosti)

Kod starijih pacijenata može da bude potrebno prilagođavanje doze zbog slabljenja funkcije bubrega u starijoj dobi (videti Tabelu 2). Somnolencija, periferni edem i astenija mogu da budu češći kod starijih pacijenata.

#### Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega

Prilagođavanje doze se preporučuje kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, kao što je opisano u Tabeli 2 i/ili kod pacijenata koji su na hemodijalizi.

Pacijentima sa insuficijencijom bubrega preporučuje se primena gabapentin kapsula u dozi od 100 mg, kako bi se pratile navedene preporuke za doziranje.

Tabela 2. Doziranje gabapentina kod odraslih pacijenata na osnovu funkcije bubrega

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

<sup>a</sup>Ukupnu dnevnu dozu treba davati u tri pojedinačne doze. Smanjene doze se primenjuju kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina < 79 mL/min).

<sup>b</sup>Primenjuje se kao doza od 300 mg svaki drugi dan.

<sup>c</sup>Kod pacijenata sa klirensom kreatinina <15 mL/min, dnevnu dozu treba smanjiti srazmerno klirensu kreatinina (npr. pacijenti sa klirensom kreatinina od 7,5 mL/min treba da dobijaju polovinu dnevne doze koju dobijaju pacijenti sa klirensom kreatinina od 15 mL/min).

#### Prilagođavanje doza kod pacijenata na hemodijalizi

Kod pacijenata sa anurijom koji su na hemodijalizi i koji nikada ranije nisu uzimali gabapentin, preporučena početna doza je 300 do 400 mg, a zatim doza gabapentina od 200 do 300 mg nakon svake četvorosatne hemodijalize. U danima kada pacijent ne ide na hemodijalizu, ne bi trebalo da uzima gabapentin.

Kod pacijenata sa poremećajem funkcije bubrega koji su na hemodijalizi, doza održavanja gabapentina treba da se bazira na preporukama za doziranje koje su date u Tabeli 2. Osim doze održavanja, preporučuje se primena dodatne doze od 200 do 300 mg posle svake četvorosatne hemodijalize.

#### Način primene

Oralna uoptreba.

Gabapentin se može uzimati sa hranom ili bez nje, a kapsulu treba progutati celu, sa dovoljnom količinom vode (npr. čaša vode).

Ukoliko odgovarajuću dozu leka nije moguće postići kapsulama od 300 mg treba koristiti dostupan lek odgovarajuće jačine.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju pomoćnu supstancu leka (navedene u odeljku 6.1).

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

#### Osip izazvan lekom sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)

Teške, životno-ugrožavajuće reakcije preosetljivosti na lek kao što su osip izazvan lekom sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS- *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) zabeležene su kod pacijenata koji su na terapiji antiepilepticima, uključujući i gabapentin (videti odeljak 4.8).

Treba imati u vidu da se rane manifestacije preosetljivosti, kao što su visoka telesna temperatura ili limfadenopatija, mogu javiti i bez pojave osipa. U slučaju pojave navedenih znakova i simptoma pacijenta treba odmah pregledati. Primenu gabapentina treba prekinuti ukoliko se ne može utvrditi etiologija tih znakova i simptoma.

#### Anafilaksa

Gabapentin može da prouzrokuje anafilaksu. Znaci i simptomi u prijavljenim slučajevima anafilakse uključuju otežano disanje, oticanje usana, grla i jezika, i hipotenziju koja zahteva hitne mere. Pacijente treba savetovati da odmah prekinu uzimanje gabapentina i potraže hitnu medicinsku pomoć ukoliko osete bilo koji znak ili simptom anafilakse (videti odeljak 4.8).

### Suicidalne ideje i suicidalno ponašanje

Suicidalne ideje i suicidalno ponašanje zabeleženi su kod pacijenata lečenih antiepilepticima u različitim indikacijama. Meta-analize randomizovanih, placebo kontrolisanih kliničkih ispitivanja antiepileptika takođe upućuju na blago povećani rizik od suicidalnih ideja i suicidalnog ponašanja. Mehanizam pojave spomenutog rizika nije poznat, a dostupni podaci ne isključuju mogućnost povećanog rizika za gabapentin. Zbog toga, kod pacijenata treba pratiti pojavu znakova suicidalnih ideja i suicidalnog ponašanja i razmotriti primenu odgovarajuće terapije. Pacijente (i osobe koje se o njima brinu) treba upozoriti da potraže medicinski savet ukoliko se pojave znaci suicidalnih ideja i ponašanja.

### Akutni pankreatitis

Ukoliko kod pacijenta dođe do razvoja akutnog pankreatitisa u toku terapije gabapentinom, treba razmotriti prekid primene gabapentina (videti odeljak 4.8).

### Epileptični napadi

Iako nema podataka o tzv. *rebound* epileptičnim napadima tokom primene gabapentina, nagli prekid primene antikonvulzivnih lekova kod pacijenata sa epilepsijom može da dovede do *status epilepticus*-a (videti odeljak 4.2).

Kao što je to slučaj i kod drugih antiepileptičnih lekova, kod nekih pacijenata može da dođe do povećanja učestalosti napada epilepsije ili pojave novih vrsta napada tokom primene gabapentina.

Kao i kod drugih antiepileptičnih lekova, pokušaji da se kod pacijenata koji slabo reaguju na istovremenu terapiju sa više antiepileptika ova terapija ukine radi uvođenja monoterapije gabapentinom, pokazali su nisku stopu uspeha.

Gabapentin se ne smatra delotvornim kod primarnih generalizovanih napada, kao što je *absence* napad i može da pogorša ove napade kod nekih pacijenata. Stoga, gabapentin treba primenjivati uz oprez kod pacijenata sa mešovitim napadima, uključujući i *absence* napad.

Lečenje gabapentinom je udruženo sa pojavom vrtoglavice i somnolencije što može povećati pojavu slučajnih povreda (padova). U postmarketinškom praćenju zabeležena je pojava: konfuzije, gubitka svesti i pogoršanja mentalnog stanja. Stoga treba savetovati pacijente da budu oprezni, sve dok ne utvrde kako lek utiče na njih, uzimajući u obzir navedena neželjena dejstva.

### Istovremena primena sa opioidima

Kod pacijenata koji moraju istovremeno da uzimaju gabapentin i opioide neophodno je pažljivo pratiti znake depresije centralnog nervnog sistema, kao što su somnolencija, sedacija i depresija disanja. Kod pacijenata koji istovremeno uzimaju morfin sa gabapentinom, može doći do povećanja koncentracije gabapentina. Neophodno je smanjiti na odgovarajući način dozu gabapentina ili dozu opioidnog analgetika (videti odeljak 4.5).

### Stariji pacijenti (iznad 65 godina)

Nije bilo sistematski sprovedenih studija sa gabapentinom kod pacijenata starosti 65 godina i više. U jednoj dvostruko slepoj studiji sprovedenoj kod pacijenata sa neuropatskim bolom, somnolencija, periferni edemi i astenija su se javljali nešto češće kod starijih od 65 godina, nego kod mlađih pacijenata. Osim navedenih nalaza, klinička istraživanja u ovoj grupi pacijenata nisu ukazala da se profil neželjenih događaja razlikuje u odnosu na mlađu populaciju.

### Pedijatrijska populacija

Dejstva dugotrajne terapije gabapentinom (duže od 36 nedelja) na učenje, inteligenciju i razvoj kod dece i adolescenata nisu proučavana. Zbog toga je neophodno proceniti korist dugotrajne terapije u odnosu na potencijalni rizik.

#### Zloupotreba i zavisnost

U postmarketinškim podacima zabeleženi su slučajevi zloupotrebe i zavisnosti. Neophodno je pažljivo uzeti anamnezu o prethodnoj zloupotrebi lekova i pratiti moguće znake zloupotrebe gabapentina kao što su: ponašanje povezano sa izraženom potrebom za lekom, povećanje doze i razvoj tolerancije na lek.

#### Laboratorijske analize

Mogu se pojaviti lažno pozitivni rezultati semikvantitativnog određivanja ukupnih proteina u urinu merenih brzom metodom pomoću štapića (*dipstick* test). Stoga se preporučuje da se svaki takav pozitivan rezultat ovim testom potvrdi korišćenjem neke od drugih laboratorijskih metoda (Biuret metoda, turbidimetrijska metoda ili kolorimetrijska metoda) ili koristiti ove alternativne metode od samog početka.

Lek Katena sadrži laktozu, monohidrat. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom Lapp laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Spontanom prijavljivanjem i iz literaturnih izvora zabeleženi su slučajevi respiratorne depresije i/ili sedacije udružene sa istovremenom primenom gabapentina i opioida. U pojedinim slučajevima autori su naveli da su ove pojave izraženije kod starijih osoba, ukoliko se primeni ova kombinacija.

U kliničkom ispitivanju u koje je uključeno 12 zdravih dobrovoljaca, pri primeni 60 mg morfina u obliku kapsula sa kontrolisanim oslobađanjem 2 sata pre primene 600 mg gabapentina u obliku kapsula, prosečna vrednost PIK gabapentina povećala se za 44% u poređenju sa gabapentinom primenjenim bez morfina. Zbog toga, pacijente kod kojih je neophodna istovremena primena opioida treba pažljivo pratiti zbog mogućih znakova depresije centralnog nervnog sistema, kao što su somnolencija, sedacija i respiratorna depresija, a dozu gabapentina ili opioida treba smanjiti prema potrebi.

Nisu zabeležene interakcije između gabapentina i fenobarbitala, fenitoina, valproinske kiseline ili karbamazepina.

Farmakokinetika gabapentina u ravnotežnom stanju (*steady state*) je slična kod zdravih ispitanika i pacijenata koji boluju od epilepsije, a koji uzimaju ove antiepileptike.

Istovremena primena gabapentina i oralnih kontraceptiva koji sadrže noretindron i/ili etinilestradiol ne utiče na farmakokinetiku bilo kog od ovih lekova u ravnotežnom stanju.

Istovremena primena gabapentina i antacida koji sadrže aluminijum ili magnezijum, može prouzrokovati smanjenje bioraspoloživosti gabapentina do 24%. Zbog toga se preporučuje da se gabapentin uzme najmanje 2 sata posle primene antacida.

Probenecid ne utiče na izlučivanje gabapentina putem bubrega.

Pri istovremenoj primeni gabapentina i cimetidina, zabeleženo je blago smanjenje izlučivanja gabapentina putem bubrega, ali se ne očekuje da je od kliničkog značaja.

### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

##### *Rizik povezan sa epilepsijom i primenom antiepileptika*

Rizik od kongenitalnih oštećenja se povećava za faktor 2-3 kod dece majki lečenih antiepilepticima. Najčešće su zabeleženi: rasep nepca, kardiovaskularne malformacije i defekti neuralne cevi. Istovremena

primena više antiepileptika može biti povezana sa većim rizikom od nastanka kongenitalnih malformacija nego kod primene samo jednog antiepileptika. Zbog toga je važno primenjivati samo jedan lek kad god je to moguće. Lekar mora da pruži savet pacijentkinjama koje bi mogle zatrudneti ili koje su u reproduktivnom periodu, a neophodna im je antiepileptična terapija. Takođe, lekar treba da preispita potrebu nastavka primene antiepileptika kod pacijentkinja koje planiraju trudnoću. Antiepileptična terapija se ne sme naglo prekidati jer to može prouzrokovati pojavu epileptičnih napada koji mogu imati opasne posledice po majku i dete. Retko je zabeležen usporeni razvoj dece kod majki koje boluju od epilepsije. Nije moguće utvrditi da li je usporeni razvoj deteta posledica genetskih, socijalnih faktora, epilepsije majke ili antiepileptične terapije.

#### *Rizik povezan sa primenom gabapentina*

Za sada nisu dostupni odgovarajući podaci o primeni gabapentina kod trudnica.

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Potencijalni rizik kod ljudi nije poznat. Gabapentin se ne sme primenjivati u trudnoći osim kada, prema proceni lekara, moguća korist za majku jasno prevazilazi moguće rizike po fetus.

Nije moguće dati konačan zaključak o povezanosti primene gabapentina tokom trudnoće sa povećanim rizikom od nastanka kongenitalnih malformacija zbog same epilepsije i istovremene primene drugih antiepileptika tokom svake prijavljene trudnoće.

#### Dojenje

Gabapentin se izlučuje u majčino mleko. S obzirom na to da nije poznato kako gabapentin utiče na odojče, neophodan je oprez prilikom primene gabapentina kod dojilja. Gabapentin se može primenjivati kod dojilja samo ako, prema proceni lekara, moguća korist jasno prevazilazi moguće rizike.

#### Fertilitet

U studijama na životinjama gabapentin nije ispoljio uticaj na fertilitet (vidi odeljak 5.3).

### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Gabapentin može imati manji ili umereni uticaj na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rukovanje mašinama. Gabapentin deluje na centralni nervni sistem i može izazvati pospanost, vrtoglavicu ili druge slične simptome. Čak i ako su blagog do umerenog stepena, navedena neželjena dejstva mogu biti potencijalno opasna za pacijente koji voze ili rukuju mašinama. To se posebno odnosi na početak lečenja ili nakon povećanja doze.

### **4.8. Neželjena dejstva**

Neželjene reakcije zabeležene tokom kliničkih studija sprovedenih kod pacijenata sa epilepsijom (dodatna i monoterapija) i sa neuropatskim bolom navedena su u nastavku prema klasi sistema organa i učestalosti. Učestalost je definisana kao: veoma česta ( $\geq 1/10$ ), česta ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), povremena ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), retka ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ) i veoma retka ( $< 1/10000$ ). Kada je u kliničkim studijama zabeležena različita učestalost neke neželjene reakcije, navedena je najveća zabeležena učestalost.

Dodatne neželjene reakcije, zabeležene tokom postmarketinških studija klasifikovane su pod nepoznatu učestalost (ne može biti procenjena na osnovu dostupnih podataka).

U okviru svake grupe učestalosti, neželjena dejstva su navedena prema opadajućem stepenu ozbiljnosti.

<b>Klasa sistema organa</b>	<b>Neželjena reakcija</b>
<b>Infekcije i infestacije</b>	
<i>Veoma česta:</i>	virusne infekcije
<i>Česta:</i>	pneumonija, respiratorne infekcije, infekcije urinarnog trakta, infekcije, otitis

	media
<b>Poremećaji krvi i limfnog sistema</b>	
<i>Česta:</i>	leukopenija
<i>Nepoznata učestalost:</i>	<i>trombocitopenija</i>
<b>Poremećaji imunskog sistema</b>	
<i>Povremena:</i>	alergijske reakcije (npr. urtikarija)
<i>Nepoznata učestalost:</i>	<i>sindrom preosetljivosti (sistemska reakcija sa različitim manifestacijama kao što su: groznica, osip, hepatitis, limfadenopatija, eozinofilija i ponekad drugi znaci i simptomi), anafilaksa (videti odeljak 4.4)</i>
<b>Poremećaji metabolizma i ishrane</b>	
<i>Česta:</i>	anoreksija, povećani apetit
<i>Povremena:</i>	hiperglikemija (češće zabeležena kod pacijenata sa dijabetes melitusom)
<i>Retka:</i>	hipoglikemija (češće zabeležena kod pacijenata sa dijabetes melitusom)
<i>Nepoznata učestalost:</i>	<i>hiponatremija</i>
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	
<i>Česta:</i>	hostilnost (neprijateljsko ponašanje), konfuzija i emocionalna labilnost, depresija, anksioznost, nervoza, poremećaj mišljenja
<i>Povremena:</i>	agitacija
<i>Nepoznata učestalost:</i>	<i>halucinacije</i>
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>	
<i>Veoma česta:</i>	somnolencija, vrtoglavica, ataksija
<i>Česta:</i>	konvulzije, hiperkinezije, dizartrija, amnezija, tremor, insomnija, glavobolja, parestezija, hipestezija, poremećaj koordinacije, nistagmus, pojačani ili smanjeni refleksi ili odsustvo refleksa
<i>Povremena:</i>	hipokinezija, mentalno oštećenje
<i>Retka:</i>	gubitak svesti
<i>Nepoznata učestalost:</i>	<i>ostali poremećaji kretanja (npr. horeoatetozna, diskinezija, distonija)</i>
<b>Poremećaji oka</b>	
<i>Česta:</i>	smetnje vida kao što su ambliopija i diplopija
<b>Poremećaji uha i centra za ravnotežu</b>	
<i>Česta:</i>	vrtoglavica
<i>Nepoznata učestalost:</i>	<i>tinitus</i>
<b>Kardiološki poremećaji</b>	
<i>Povremena:</i>	palpitacije
<b>Vaskularni poremećaji</b>	
<i>Česta:</i>	hipertenzija, vazodilatacija
<b>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</b>	
<i>Česta:</i>	dispneja, bronhitis, faringitis, kašalj, rinitis
<b>Poremećaji gastrointestinalnog sistema</b>	

<i>Česta:</i>	povraćanje, mučnina, problemi sa zubima, gingivitis, proliv, bol u abdomenu, dispepsija, konstipacija, suva usta ili grlo, flatulencija
<i>Nepoznata učestalost:</i>	<i>pankreatitis</i>
<b>Hepatobilijarni poremećaji</b>	
<i>Nepoznata učestalost:</i>	<i>hepatitis, žutica</i>
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
<i>Česta:</i>	edem lica, purpura, veoma često opisana kao modrice posle fizičke povrede, osip, svrab, akne
<i>Nepoznata učestalost:</i>	<i>Stevens-Johnson-ov sindrom, angioedem, erythema multiforme, alopecija, osip izazvan lekom sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (videti odeljak 4.4.)</i>
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</b>	
<i>Česta:</i>	artralgija, mialgija, bol u leđima, trzanje mišića
<i>Nepoznata učestalost:</i>	<i>rabdomioliza, mioklonus</i>
<b>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</b>	
<i>Nepoznata učestalost:</i>	inkontinencija, akutna bubrežna insuficijencija
<b>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</b>	
<i>Česta:</i>	impotencija
<i>Nepoznata učestalost:</i>	<i>hipertrofija dojki, ginekomastija, seksualna disfunkcija (uključujući promene libida, poremećaj ejakulacije i anorgazmija)</i>
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</b>	
<i>Veoma česta:</i>	umor, groznica
<i>Česta:</i>	periferni edemi, abnormalan hod, astenija, bol, malaksalost, sindrom nalik gripu
<i>Povremena:</i>	generalizovani edemi
<i>Nepoznata učestalost:</i>	<i>reakcije usled obustave leka (uglavnom anksioznost, insomnija, mučnina, bolovi, znojenje), bol u grudima. Zabeležena je i iznenadna neobjašnjiva smrt, ali nije utvrđena uzročna povezanost sa primenom gabapentina</i>
<b>Ispitivanja</b>	
<i>Česta:</i>	Smanjenje broja leukocita u krvi, povećana telesna masa
<i>Povremena:</i>	povišene vrednosti enzima jetre SGOT (AST), SGPT (ALT) i bilirubina
<i>Nepoznata učestalost:</i>	<i>povećane vrednosti kreatin fosfokinaze u krvi</i>
<b>Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije</b>	
<i>Česta:</i>	slučajne povrede, prelom, ogrebotina
<i>Povremena:</i>	pad

Tokom lečenja gabapentinom zabeleženi su slučajevi akutnog pankreatitisa, ali uzročna povezanost sa primenom gabapentina nije razjašnjena (videti odeljak 4.4).

Kod pacijenata na hemodijalizi koji se nalaze u terminalnoj fazi bubrežne insuficijencije, prijavljeni su slučajevi miopatije sa povišenim vrednostima kreatin kinaze.

Infekcije disajnih puteva, *otitis media*, konvulzije i bronhitis zabeleženi su kod dece samo tokom kliničkih studija. Dodatno, u kliničkim studijama kod dece, često su prijavljeni agresivno ponašanje i hiperkinezije.

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija



Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: www.alims.gov.rs  
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

#### 4.9. Predoziranje

Akutna, po život opasna toksičnost nije zabeležena pri primeni prekomernih doza gabapentina do 49 grama. Simptomi predoziranja uključuju vrtoglavicu, poremećaj vida (dvostruke slike), nerazgovetan govor, pospanost, gubitak svesti, letargiju i blagu dijareju. Svi pacijenti su se potpuno opravili zahvaljujući suportivnoj nezi. Smanjena resorpcija gabapentina pri primeni većih doza može da ograniči resorpciju leka u momentu predoziranja i tako svede na minimum toksičnost usled prekomernih doza.

Prekomerne doze gabapentina, posebno u kombinaciji sa drugim lekovima koji dovode do depresije CNS-a, mogu da dovedu do kome.

Iako se gabapentin može eliminisati hemodijalizom, na osnovu prethodnog iskustva ona obično nije potrebna. Međutim, kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrega, hemodijaliza može da bude indikovana. Oralna letalna doza gabapentina nije utvrđena kod miševa i pacova koji su dobijali doze od čak 8000 mg/kg. Znaci akutne toksičnosti kod eksperimentalnih životinja uključuju ataksiju, otežano disanje, ptozu, hipoaktivnost ili ekscitaciju.

### 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

#### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Ostali antiepileptici

**ATC šifra:** N03AX12

#### Mehanizam dejstva

Gabapentin brzo ulazi u mozak i sprečava epileptične napade na brojnim životinjskim modelima epilepsije. Gabapentin ne poseduje afinitet vezivanja ni za GABAA ni za GABAB receptore, niti menja metabolizam GABA. Ne vezuje za druge neurotransmitterske receptore u mozge i ne interaguje sa natrijumovim kanalima. Gabapentin ima veliki afinitet vezivanja za  $\alpha 2\delta$  (alfa-2-delta) podjedinicu voltažnih kalcijumovih kanala i predloženo je da vezivanje za  $\alpha 2\delta$  podjedinicu može biti uključeno u antikonvulzivno dejstvo gabapentina kod životinja. Široki panel skrining ne ukazuje ni na jedan drugi *target* za lek osim  $\alpha 2\delta$ .

Dokazi iz nekoliko pretkliničkih modela pokazali su da farmakološka aktivnost gabapentina može biti posredovana preko vezivanja za  $\alpha 2\delta$  podjedinicu, pri čemu dolazi do smanjenja oslobađanja ekscitatornih neurotransmitera u regionima centralnog nervnog sistema. To može biti osnova njegove antikonvulzivne aktivnosti. Značaj ovog dejstva gabapentina na njegovo antikonvulzivno dejstvo kod ljudi ostaje da se utvrdi. Gabapentin takođe pokazuje efikasnost u nekoliko pretkliničkih modela bola kod životinja. Pretpostavlja se da specifično vezivanje gabapentina za  $\alpha 2\delta$  podjedinicu može da dovede do nekoliko različitih radnji koje mogu biti odgovorne za analgetsku aktivnost u životinjskim modelima. Analgetska aktivnost gabapentina može se javiti u kičmenoj moždini kao i u višim moždanim centrima putem interakcije sa nishodinim, inhibitornim putevima bola. Nije poznat značaj ovih pretkliničkih svojstava za kliničko dejstvo kod ljudi.

#### Klinička efikasnost i bezbednost

Kliničko ispitivanje primene gabapentina kao dodatne terapije parcijalnih napada kod pedijatrijskih ispitanika uzrasta od 3-12 godina, pokazalo je brojčanu, ali ne i statistički značajnu razliku kod 50% stope

odgovora na lečenje gabapentinom u odnosu na placebo. Naknadne *post-hoc* analize odgovora na lečenje gabapentinom, prema uzrastu, nisu pokazale statistički značajan efekat uzrasta bilo kao kontinuirane ili dihotomne promenljive (grupe uzrasta od 3-5 i 6-12 godina).

Rezultati dodatne *post-hoc* analize prikazani su u sledećoj tabeli:

Odgovor na lečenje ( $\geq 50\%$ poboljšanje) i uzrast MITT* populacije			
Uzrast	Placebo	Gabapentin	P-vrednost
< 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

\* Modifikovana ITT populacija (MITT, engl. *modified intent to treat population*) definisana je kao svi pacijenti kojima je procesom randomizacije određena primena ispitivanog leka i koji su vodili dnevnik o napadima kroz period od 28 dana tokom osnovne i dvostruko slepe faze.

## 5.2. Farmakokinetički podaci

### Resorpcija

Posle oralne primene, maksimalne koncentracije gabapentina u plazmi postižu se u toku 2 do 3 sata. Bioraspoloživost gabapentina (udeo resorbovane doze) se smanjuje sa povećanjem doze. Apsolutna bioraspoloživost kapsula od 300 mg je oko 60%. Hrana, uključujući i ishranu sa visokim udelom masnoća, nema klinički značajan uticaj na farmakokinetiku gabapentina.

Farmakokinetika gabapentina se ne menja sa ponovljenom primenom. Iako su se u kliničkim ispitivanjima koncentracije gabapentina u plazmi obično kretale između 2 i 20 mikrograma/mL, one nisu pokazatelj bezbednosti i efikasnosti. Farmakokinetički parametri su prikazani u Tabeli 3.

Tabela 3. Sažetak srednjih vrednosti (%CV) farmakokinetičkih parametara gabapentina u ravnotežnom stanju nakon primene svakih 8 sati

Farmakokinetički parametri	300 mg (N=7)		400 mg (N=14)		800 mg (N=14)	
	Srednja vrednost	%CV	Srednja vrednost	%CV	Srednja vrednost	%CV
$C_{max}$ (mikrogram/mL)	4,02	(24)	5,74	(38)	8,71	(29)
$t_{max}$ (h)	2,7	(18)	2,1	(54)	1,6	(76)
$T_{1/2}$ (h)	5,2	(12)	10,8	(89)	10,6	(41)
PIK (0-8) (mikrogram x h/mL)	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
Ae% (%)	NA	NA	47,2	(25)	34,4	(37)

$C_{max}$  – maksimalna koncentracija u ravnotežnom stanju

$t_{max}$  – vreme potrebno za postizanje  $C_{max}$

$T_{1/2}$  – poluvreme eliminacije

PIK (0-8) – površina ispod krive (koncentracija u plazmi u funkciji vremena) u ravnotežnom stanju u periodu od 0 do 8 sati nakon doziranja

Ae% – udeo doze koja se izlučuje u nepromenjenom obliku urinom u periodu od 0 do 8 sati nakon doziranja

NA – nije dostupno.

### Distribucija

Gabapentin se ne vezuje za proteine plazme i ima volumen distribucije 57,7 L. Kod pacijenata sa epilepsijom koncentracije gabapentina u cerebrospinalnoj tečnosti su otprilike 20% odgovarajućih koncentracija u plazmi u ravnotežnom stanju, pre primene naredne doze. Gabapentin se izlučuje u majčino mleko.

### Biotransformacija

Nema podataka o metabolizmu gabapentina kod ljudi. Gabapentin ne indukuje enzime jetre koji su odgovorni za metabolizam lekova.

### Eliminacija

Gabapentin se izlučuje u nepromenjenom obliku, isključivo putem bubrega. Poluvreme eliminacije gabapentina ne zavisi od doze i u proseku iznosi 5-7 sati.

Kod starijih osoba i kod pacijenata sa poremećajem funkcije bubrega smanjen je klirens gabapentina iz plazme. Konstanta brzine eliminacije, klirens iz plazme i bubrežni klirens gabapentina su direktno proporcionalni klirensu kreatinina.

Gabapentin se može ukloniti iz plazme procesom hemodijalize. Preporučuje se prilagođavanje doze kod pacijenata sa poremećajem funkcije bubrega ili pacijenata na hemodijalizi (videti odeljak 4.2).

Farmakokinetika gabapentina kod dece je ispitivana kod 50 zdravih ispitanika uzrasta od 1 meseca do 12 godina. Uopšteno, koncentracije gabapentina u plazmi kod dece starije od 5 godina odgovaraju onima kod odraslih kad se primenjuje doziranje na osnovu mg/kg.

U farmakokinetičkoj studiji koja je sprovedena kod 24 zdrava pedijatrijska ispitanika uzrasta od 1 meseca do 48 meseci, uočena je približno 30% niža izloženost (PIK), niže vrednosti  $C_{max}$  i više vrednosti klirensa u odnosu na telesnu masu u poređenju sa odgovarajućim podacima koji su dostupni za decu stariju od 5 godina.

### Linearnost/nelinearnost

Bioraspoloživost gabapentina (udeo resorbovane doze) se smanjuje sa povećanjem doze što prouzrokuje nelinearnost u farmakokinetičkim parametrima koji uključuju parametar bioraspoloživosti (F) kao što je  $Ae\%$ ,  $CL/F$  i  $Vd/F$ . Farmakokinetika izlučivanja (farmakokinetički parametri koji ne uključuju F kao što su  $CL_r$  i  $T_{1/2}$ ) najbolje je opisana linearnom farmakokinetikom. Koncentracije gabapentina u plazmi u ravnotežnom stanju mogu se predvideti na osnovu podataka dobijenih posle primene jedne doze gabapentina.

## **5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka**

### Kancerogenost

Gabapentin je davan miševima sa hranom u dozama 200, 600 i 2000 mg/kg/dan, a pacovima 250, 1000 i 2000 mg/kg/dan tokom dve godine. Statistički značajan porast učestalosti tumora acinusnih ćelija pankreasa uočen je samo kod mužjaka pacova, prilikom davanja najvećih doza. Maksimalne koncentracije leka u plazmi pacova pri dozi od 2000 mg/kg, su 10 puta veće od koncentracija u plazmi kod ljudi koji su dobijali 3600 mg/dan. Tumori acinusnih ćelija pankreasa kod mužjaka pacova spadaju u malignitete niskog stepena, nisu uticali na preživljavanje, nisu metastazirali niti prodirali u okolno tkivo, i bili su slični tumorima uočenim kod kontrolne grupe životinja. Nije poznat značaj ovih nalaza za procenu rizika kancerogenosti kod ljudi.

### Mutagenost

Gabapentin nije pokazao genotoksični potencijal. Nije ispoljio mutagenost *in vitro* u standardnim ispitivanjima na bakterijama ili ćelijama sisara. Gabapentin nije izazvao strukturnu aberaciju hromozoma iz ćelija sisara *in vitro* ili *in vivo*, niti je izazvao stvaranje mikronukleusa u koštanoj srži hrčka.

### Oštećenja plodnosti

Nisu uočena neželjena dejstva na plodnost ili reproduktivnu funkciju pacova pri dozi do 2000 mg/kg (oko 5 puta veća doza od maksimalne dnevne doze za ljude, na osnovu  $mg/m^2$  površine tela).

### Teratogenost

Gabapentin nije povećao učestalost malformacija, u poređenju sa kontrolnom grupom, kod mladunaca miševa, pacova ili kunića, u dozama do 50, 30 i 25 puta većim (tim redosledom) od dnevne doze za ljude od 3600 mg, (odnosno 4, 5 ili 8 puta većim od dnevne doze za ljude na osnovu  $mg/m^2$ ).

Gabapentin je izazvao odloženo okoštavanje lobanje, kičmenog stuba, prednjih i zadnjih udova kod glodara, što ukazuje na retardaciju fetalnog rasta. Ovi efekti su uočeni kada su gravidne ženke miša primale oralne doze od 1000 ili 3000 mg/kg/dan tokom organogeneze, odnosno ženke pacova dozu 2000 mg/kg pre i tokom

parenja i tokom gestacije. Te doze su približno oko 1 do 5 puta veće od doze za ljude koja iznosi 3600 mg, na osnovu mg/m<sup>2</sup>.

Nisu uočeni efekti kod gravidnih ženki miševa koje su primale 500 mg/kg/dan (oko polovine dnevne doze za ljude na osnovu mg/m<sup>2</sup>).

Povećana učestalost hidrouretera i/ili hidronefroze uočena je kod pacova koji su dobijali 2000 mg/kg/dan u ispitivanjima uticaja na plodnost i reprodukciju uopšte 1500 mg/kg/dan u ispitivanjima teratogenosti i 500, 1000 i 2000 mg/kg/dan u ispitivanjima uticaja na perinatalni i postnatalni razvoj. Značaj ovih nalaza nije poznat, ali povezuje ih usporeni razvoj. Te doze su takođe bile oko 1 do 5 puta veće od doze za ljude koja iznosi 3600 mg, na osnovu mg/m<sup>2</sup>.

U ispitivanju teratogenosti na kunićima, povećana učestalost post-implantacijskog gubitka fetusa, uočena je kod doza od 60, 300 i 1500 mg/kg/dan, primenjenih tokom organogeneze. Te doze su oko 1/4 do 8 puta veće od dnevne doze za ljude koja iznosi 3600 mg na osnovu mg/m<sup>2</sup>.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

*Sadržaj kapsule:*

laktoza, monohidrat;  
skrob, kukuruzni;  
talk.

*Telo i kapa kapsule:*

titan-dioksid (E171);  
gvožđe(III)-oksid, žuti (E172);  
želatin.

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

### **6.3. Rok upotrebe**

3 godine.

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Lek čuvati na temperaturi do 25 °C.

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je Al/PVC blister koji sadrži 10 kapsula, tvrdih. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 5 blistera (ukupno 50 kapsula, tvrdih) i Uputstvo za lek.

### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

PREDSTAVNIŠTVO BELUPO, LIJEKOVI I KOZMETIKA D.D., BEOGRAD (VOŽDOVAC), Mosorska 1, Beograd

## **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-03752-16-001

**9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 12.12.2006.

Datum poslednje obnove dozvole: 04.05.2017.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Maj 2017.