

Kısa Ürün Bilgileri

1. TIBBİ FARMASÖTİK ÜRÜNÜN TİCARİ ADI:

GABATEVA® 300 mg Kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ:

Her kapsül 300 mg gabapentin içerir.

Yardımcı maddeler için bkz. 6.1

3. FARMASÖTİK FORMU:

Sert kapsül.

Turuncu başlığı ve gövdesi olan, küçük topraklar içeren beyazımsı tozla dolu, sert jelatin kapsül.

Kapsül başlığına ve gövdesine '93' ve '39' numaraları basılmıştır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLERİ:

4.1. Terapötik endikasyonları

Sekonder jeneralize nöbetlerin eşlik ettiği yada etmediği kısmi epilepsili, standart antiepileptiklere dirençli hastaların ek tedavisinde kullanılır.

Ağrılı diyabetik nöropati, postherpetik nöralji ve spinal kord hasarı sonrası gelişen nöropatik ağrı tedavisinde kullanılır.

4.2. Pozoloji ve Veriliş Şekli

100 mg birim doz ile erişilemeyen dozajlar için başka uygun birim dozları mevcuttur.

Epilepsi

Tek başına tedavide: Olağan doz aralığı, cevaba bağlı olarak 3 bölünmüş doz şeklinde 900-2400 mg/gün'dür. Yeni nöbetleri engellemek amacıyla, akşam dozu ile takip eden sabah dozu arasındaki süre 12 saati geçmemelidir.

Yetişkinler ve ergenlerde: Tedaviye GABATEVA® 300 mg Kapsül ile başlanır. Doz düzenlemesi yapılarak kısa sürede etkili bir doza ulaşılabilir. 1. gün bir defa 300 mg, 2. gün iki defa 300 mg ve 3. gün üç defa 300 mg'lık gabapentin dozu uygulanarak, aşağıda belirtilen tedavi ile etkili bir doza birkaç gün içerisinde ulaşılabilir:

	Sabah dozu	Öğlen dozu	Akşam dozu
1.Gün (300 mg/gün)	-	-	1 x 300 mg'lık kapsül
2.Gün (600 mg/gün)	1 x 300 mg'lık kapsül	-	1 x 300 mg'lık kapsül
3.Gün (900 mg/gün)	1 x 300 mg'lık kapsül	1 x 300 mg'lık kapsül	1 x 300 mg'lık kapsül

Alternatif olarak, 300 mg'lık gabapentin dozunun günde üç kez alınması (günde 900 mg gabapentin) başlangıç dozu olarak önerilmektedir. Daha sonra, 3 doza bölünmüş olarak 1200 mg/gün'e kadar arttırılabilir ve gerekirse, 300 mg/gün'lük artışlarla daha ileri doz ayarlaması yapılabilir. Erişkinlerde ve ergenlerde önerilen maksimum doz günde 2400 mg'dır.

Yüksek bir doz kullanılıyorsa ve doz ayarlaması hızlıysa, doz ayarlama döneminde baş dönmesi riski artar. Tedaviyi optimize etmek için gabapentin plazma derişimlerini izlemek gerekli değildir.

Postherpetik nöralji

Postherpetik nöralji tedavisinde gabapentinin idame dozu klinik etkiye göre ayarlanmalı ve aşağıda verilen talimatlara göre düzenlenmelidir:

Genellikle 1800-2400 mg/gün doz aralığında etki görülmektedir, ancak bazı vakalarda doz maksimum 3600 mg/gün'e kadar arttırmak gerekebilir.

Yetişkinlerde: Tedaviye GABATEVA® 300 mg Kapsül ile başlanır. Doz düzenlemesi yapılarak kısa sürede etkili bir doza ulaşılabilir. 1. gün bir defa 300 mg, 2. gün iki defa 300 mg ve 3. gün üç defa 300 mg'lık gabapentin dozu uygulanarak, aşağıda belirtilen tedavi ile etkili bir doza birkaç gün içerisinde ulaşılabilir:

	Sabah dozu	Öğlen dozu	Akşam dozu
1.Gün (300 mg/gün)	-	-	1 x 300 mg'lık kapsül
2.Gün (600 mg/gün)	1 x 300 mg'lık kapsül	-	1 x 300 mg'lık kapsül
3.Gün (900 mg/gün)	1 x 300 mg'lık kapsül	1 x 300 mg'lık kapsül	1 x 300 mg'lık kapsül

Gerekirse, üç bölünmüş doz şeklinde günde 300 mg'lık artışlarla maksimum 3600 mg/gün'lük doza kadar ayarlama yapılabilir. Akşam dozu ile takip eden sabah dozu arasındaki süre 12 saati geçmemelidir.

Bu endikasyon için gabapentinin 5 aydan uzun süreli kullanımının güvenilirliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır.

Böbrek fonksiyonu bozuk hastalarda

Böbrek fonksiyonu bozuk hastalarda azaltılmış doz önerilmektedir.

Önerilen dozlar aşağıda verilmiştir:

Kreatinin Klirensi(ml/dakika)	Toplam Günlük Doz (mg) ¹
>80	900-3600
50-79	600-1800
30-49	300-900
15-29	150*-600
<15	150*-300

¹Toplam günlük doz 3 doza bölünür

* gün aşırı 300 mg

Hemodiyalize giren hastalarda: Başlangıçta 300-400 mg'lık doz önerilir, ve bundan sonra her 4 saatlik hemodiyalizi takiben 200-300 mg'lık gabapentin dozu verilir.

Yaşlı hastalarda (> 65 yaş)

Böbrek fonksiyonu bozulmamışsa doz ayarlaması gerekmez; bozulduğu durumlarda ise pozoloji yukarıda açıklandığı gibi ayarlanmalıdır.

Çocuklarda (< 12 yaş)

Bu hasta grubunda etkililik ve güvenilirlik henüz değerlendirilmemiştir.

Gabapentin yiyeceklerden bağımsız olarak alınabilir. Kapsül yarım bardak sıvıyla beraber, bütün olarak yutulmalıdır. Yutma sorunu olanlar için, kapsül açılabilir ve içerisindeki toz acı tadı gizleyecek birşeyle karıştırılabilir.

4.3 Kontrendikasyonları

Gabapentine (etkin madde) yada yardımcı maddelerin herhangi birisine aşırı duyarlılığı olan kişilerde kontrendikedir.

4.4 Özel uyarılar ve kullanım tedbirleri

Bu ilaçla tedavi edilen hastalarda intihar düşüncesi ve davranışı bildirilmiştir. Hastalar intihar düşüncesi ve davranışı açısından yakından izlenmelidir. İntihar düşüncesi ve davranışı ortaya çıktığında, hasta ve hasta yakınının tıbbi destek alması önerilmektedir.

Gabapentinin absans nöbetlerinin tedavisinde etkili olmadığı düşünülmektedir ve bazı hastalarda bu nöbetlerin şiddetini arttırabilmektedir. Bu nedenle, absanslar içeren karışık nöbetlerin görüldüğü hastalarda, gabapentin dikkatli kullanılmalıdır.

Böbrek fonksiyonu bozuk hastalarda gabapentin dozu ayarlanmalıdır (bkz. bölüm 4.2 Pozoloji ve veriliş şekli).

Doz azaltılması, kesilmesi ya da alternatif bir antikonvülsan ilaç ile değiştirilmesi en az bir haftaya yayılarak, kademeli olarak yapılmalıdır.

Gabapentinin çocuklarda (12 yaşın altında) kullanımı önerilmemektedir, çünkü bu grup ile ilgili klinik deneyim yetersizdir (bkz. bölüm 4.2 Pozoloji ve veriliş şekli).

Önceden tedaviye dirençli olan bazı hastalarda, nöbet riski gabapentin ile azaltılabilir. Yeterli etki sağlanamazsa, gabapentin kademeli olarak kesilmelidir.

Gabapentinin birdenbire kesilmesi nöbet sayısında artış riskini yükseltebilir ve hatta status epileptikusu hızlandırabilir.

Psikotik hastalık öyküsü olan hastalarda dikkatli olunması önerilmektedir. Psikotik hastalık öyküsü olan, ve nadiren de olmayan bazı hastalarda, gabapentin tedavisine başlanmasıyla psikotik nöbetler bildirilmiştir. Gabapentinin kesilmesi ya da dozun azaltılmasıyla bu olayların çoğu ortadan kalkmıştır.

4.5 İlaç etkileşimleri ve diğer etkileşimler

Gabapentinin antasidlerle birlikte kullanılması, gabapentinin biyoyararlanımını yaklaşık %20 oranında azaltmaktadır. Gabapentinin, herhangi bir antasid alımından yaklaşık iki saat sonra alınması önerilmektedir.

Gabapentin ile fenobarbital, fenitoin, valproik asit ya da karbamazepin arasında hiçbir etkileşim gözlenmemiştir.

Gabapentinin noretindron- ve/veya etinilestradiol içeren kontraseptifler üzerinde hiçbir etkisi yoktur. Kontraseptif etkililiği azalttığı bilinen antiepileptik ilaçlarla beraber kullanıldığında, kontrasepsiyon başarısızlığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Gabapentin diğer antikonvülsan ilaçlara eklendiğinde Ames N-Multistix SG® dipstick testinde yanlış-pozitif okumalar bildirildiğinden, idrar proteinlerinin tayininde daha özgün olan sülfosalisilik asit yöntemi tavsiye edilmektedir.

Yiyeceklerin gabapentinin farmakokinetiği üzerinde hiçbir etkisi yoktur.

4.6. Gebelik ve laktyasyonda kullanımı:

Gebelik

Hamile kadınlarda kullanımına ilişkin deneyim sınırlı olduğundan, hamilelikte kullanımının güvenilirliği henüz saptanmamıştır. Hayvan çalışmaları, gabapentin alımının fötüs için risk oluşturduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi emniyet verileri).

Hamilelikte antiepileptik ilaçların kullanımı, epilepsi hastası olmayan kadınların çocuklarına kıyasla malformasyon riskini genellikle 2-3 kat arttırmaktadır. En yaygınları kalp, iskelet, üriner kanal kusurları ve orofasiyel kusurlar (yarık dudak ve damak) olmak üzere geniş spektrumda malformasyonlar bildirilmiştir.

Nöbet profilaksisinin azaltılması veya sona erdirilmesi, hem anne hem de bebek açısından önemli bir risk oluşturabilmektedir. Bu risk malformasyon riskinden daha ciddi olabilmektedir.

Genellikle, monoterapi uygulandığında, mümkün olan en düşük doz seçildiğinde ve hamilelik öncesinde ve hamilelik süresince folat alındığında embriyo/fötüs açısından zarar riski en düşük düzeyde olmaktadır. Gabapentin, hamilelikte yalnızca sağlayacağı yararın olası riskten fazla olması durumunda kullanılmalıdır.

Laktasyon

Gabapentin anne sütüne geçmektedir ve ortalama süt/plazma oranı 0.73'tür. Bebek tarafından alınan hesaplanmış ortalama doz 1.2 mg/kg/gün'dür. Anne sütü ile beslenen çocuklar üzerindeki etkisi bilinmemektedir ve etkileme ihtimali bertaraf edilemez. Bu sebeple, emzirme döneminde gabapentin kullanılmamalıdır; ilacın anne için önemi göz önünde bulundurularak emzirmenin ya da ilacın alımının sona erdirilmesine karar verilmelidir.

4.7. Araç ve makine kullanmaya etkisi:

Gabapentin, araç ve makine kullanımı üzerinde az ya da orta derecede bir etkiye sahiptir. Merkezi sinir sistemi üzerinde etki ettiğinden, uyuşukluk, baş dönmesi veya benzer belirtilere sebep olabilir ve araç ve makine kullanan insanlar için tehlikeli olabilir.

Hastaların, araç ve makine kullanma yeteneklerinin etkilenmediği saptanana kadar, bu faaliyetleri gerçekleştirilmeleri tavsiye edilmektedir.

4.8. İstenmeyen Etkiler:

Antiepileptik ilaçlarla tedavide, özellikle zihinsel güçte ve konsantrasyonda azalma, ataksi gibi istenmeyen etkiler yaygın olarak görülmektedir. Diğer antiepileptiklerle birlikte kullanımda, hastaların yaklaşık %50'sinde istenmeyen etkiler görüldüğü bildirilmiştir. İstenmeyen etkiler genelde hafif ve orta derecede olarak tanımlanmaktadır ve 2 hafta sonra hafiflemektedir.

Sık görülenler

(>1/100, <1/10)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesinde görülen durumlar:

Somnolans (uykuya eğilim), uyuşukluk, kolayca yorulma, baş dönmesi, baş ağrısı, uykusuzluk, kilo alma, anoreksi, periferik veya jeneralize ödem, iştah artışı.

Sinir sistemi bozuklukları: ataksi, nistagmus, tremor, amnezi, konuşma bozuklukları, parestezi, tıvıçlar, abartılmış, hafifletilmiş refleksler, refleks göstermeme, düşünme bozuklukları.

Gastrointestinal bozukluklar: dispepsi, bulantı ve/veya kusma, diyare, ağız kuruluğu, konstipasyon, karın ağrısı, dişlerde anormallik, jinjivit.

Psikiyatrik bozukluklar: sinirlilik, depresyon hali, dezoriyantasyon, duygusal kararsızlık.

Göz bozuklukları: diplopi ve görme bozuklukları

İskelet-kas, bağ doku ve kemik bozuklukları: artralji, miyalji, sırt ağrısı, kırık/çatlaklar.

Kan ve lenf sistemi bozuklukları: Vazodilatasyon, hipertansiyon

Solunum, toraks ve mediasten bozuklukları: rinit, farenjit, öksürük

Renal ve ürüner bozukluklar: inkontinens

Üreme sistemi ve göğüs bozuklukları: impotans

Sık görülmeyenler
(>1/1000, <1/100)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesinde görülen durumlar:
periferal ödem

Kan ve lenf sistemi bozuklukları: lökopeni, kan şekeri düzeyinde dalgalanmalar

Deri ve deri altı doku bozuklukları: kaşıntı

Sinir sistemi bozuklukları: konfüzyon, hipestezi

Psikiatrik bozukluklar: depresyon, psikoz/halüsinasyonlar, düşmanlık duyma

Solunum, toraks ve mediasten bozuklukları: nefes darlığı

Nadiren görülenler

Alerjik reaksiyonlar (Stevens-Johnson sendromu ve eritema müliforme)

Gabapentin kullanan hastalarda hemorajik pankreatit, hipotansiyon, bradikardi, senkop, artriyal fibrilleşme, elektrokardiografik anormallikler ve makülopapüler döküntüler bildirilmiştir.

Laboratuvar bulguları

Diğer antiepileptik ilaçlarla kombinasyonda, karaciğer enzimlerinin seviyelerinde artış bildirilmiştir.

Birkaç hastada, nöbetlerin sıklığında muhtemel olarak doza bağlı bir artış görülmüştür. Doza bağlı, tanımlanamayan bir tipte, tekrarlanan nöbetler de bildirilmiştir.

4.9. Doz Aşımı:

Günde 49 g'a varan gabapentin doz aşımalarında, akut, hayatı tehdit edici toksisite gözlenmemiştir. Aşırı doz belirtileri; baş dönmesi, çift görme, konuşma bozukluğu, uyuşukluk, apati ve hafif diyaredir. Bütün hastalar destekleyici bakım ile tamamen iyileşmişlerdir. Gabapentin, plazmadan hemodiyaliz yoluyla tamamen uzaklaştırılabilir. Ancak deneyimler, hemodiyalizin genellikle gerekli olmadığını göstermektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ:

5.1. Farmakodinamik Özellikleri

Farmakoterapötik grubu: Antiepileptikler

ATC kodu: N03A X12

Etkin madde olan gabapentin, suda çözünebilen bir aminometil sikloheksanasetik asittir.

Etki mekanizması

Tam olarak bilinmemektedir. Gabapentin, bir nörotransmitter olan GABA'ya (gama-aminobütirik asit) yapısal olarak benzemektedir, ancak etki mekanizması GABA sinapsı ile etkileşen diğer maddelerinkinden farklıdır. Gabapentin ile sıçan serebral dokusu üzerinde yapılan bir *in vitro* çalışma, yeni bir peptid bağlanma bölgesinin anti-epileptik etki ile ilişkili olabileceğini göstermiştir. Gabapentin, tedavi edici derişimlerde, beyindeki benzodiazepine, GABA_A, GABA_B, glutamat, glisin veya N-metil-d-aspartat (NMDA) reseptörleri gibi, bilinen diğer etkin madde veya nörotransmitter reseptörlerine bağlanmamaktadır. Gabapentin, sodyum kanalları ile *in vitro* etkileşmemektedir, bu açıdan fenitoin ve karbamazepinden farklıdır. Gabapentin, monoamin nörotransmitterlerinin *in vitro* salımında az miktarda bir azalmaya sebep olmaktadır. Sıçanda yapılan çalışmalar, gabapentinin beynin değişik bölgelerinde GABA sentezini arttırdığını göstermiştir.

5.2. Farmakokinetik Özellikleri

Emilim

Gabapentin biyoyararlanımı doza bağlıdır, 300 mg'lık doz alınmasından sonra biyoyaralanım yaklaşık %60, 800 mg'lık doz alınmasından sonra yaklaşık %42 olmaktadır. Bunun sebebi emilimin doza bağlı olmasıdır. Yemeklerle birlikte alınması biyoyararlanımı etkilememektedir. Gabapentinin farmakokinetiği tekrarlanan dozlardan etkilenmemektedir, bu sebeple kararlı durum plazma derişimleri tek doz esas alınarak hesaplanabilir. Önerilen dozlarda, doruk plazma derişimine (4-5.5 µg/ml) 2-3 saat sonra ulaşılmaktadır.

Dağılım

Gabapentinin plazma proteinlerine bağlanma oranı %3'ten küçüktür ve başlangıçtaki dağılım hacmi 58 ± 11 litredir. Epilepsi hastalarında merkezi sinir sistemindeki gabapentin derişimi, karşılık gelen en düşük kararlı durum plazma derişiminin yaklaşık %20'sidir.

Biyotransformasyon

Gabapentin insanlarda metabolize olmamaktadır ve etkin madde metabolizmasına sebep olan karma fonksiyonlu karaciğer oksidaz enzimlerini uyarmamaktadır.

Eliminasyon

Gabapentin böbrek yoluyla değişmeden atılmaktadır. Saptanan bir metaboliti yoktur. Eliminasyon yarı ömrü doza bağlıdır ve 5-7 saat arasında değişmektedir. Gabapentinin eliminasyonu en iyi doğrusal farmokinetik ile açıklanabilir. Yaşlılarda ve böbrek fonksiyonu bozuk olan hastalarda, eliminasyon hızı kreatinin klirensi ile doğru orantılı olarak azalır. Gabapentin hemodiyaliz yoluyla plazmadan uzaklaştırılabilir (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve veriliş yolu ve Bölüm 4.9 Doz aşımı).

5.3. Klinik Öncesi Emniyet Verileri:

Gabapentin potansiyel olarak genotoksik değildir. Bakteriler ve memeli hücreleri üzerinde yapılan standart *in vitro* testler mutajenik olduğunu göstermemiştir. Gabapentin memeli hücrelerinde *in vitro* veya *in vivo* olarak yapısal kromozomal bozukluklara yol açmamış ve hamster kemik iliğinde mikroçekirdek oluşumuna sebep olmamıştır.

Gabapentin, 2 yıl boyunca farelere 200,600 ve 2000 mg/kg/gün ve sıçanlara 250, 1000 ve 2000 mg/kg/gün diyeti ile verilmiştir. Yalnızca en yüksek dozda, erkek sıçanlarda pankreatik asinar hücre tümörlerinin sıklığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış görülmüştür. Günde 2000 mg/kg gabapentin verilen sıçanlarda doruk etkin madde plazma derişimleri ve derişim-zaman eğrisinin altında kalan alan , günde 3600 mg verilen insanların doruk plazma derişimlerinin 10 katıdır.

Erkek sıçanlarda görülen pankreatik asinar hücre tümörleri, düşük derecede malignandır, hayatta kalmayı etkilememiş, metastas yapmamış ve çevre dokulara yayılmamıştır, eşzamanlı kontrollerde görülen tümörlere çok benzerdir. Erkek sıçanlarda görülen bu pankreatik hücre tümörlerinin, insanlardaki karsinojenik risk ile ilişkisinin önem derecesi bilinmemektedir.

Hayvanlar (fare, sıçan, tavşan) üzerinde yapılan üreme toksisitesi çalışmaları , geri dönüşümlü hidroüreter/hidronefroz ve rahim içerisinde maruz kalma sonrasında oluşan döllerin iskeletlerinin osifikasyonunda azalma şeklinde fütotoksosite gözlenmiştir. Perinatal ve postnatal maruz kalma sonrasında da hidroüreter/hidronefroz görülmüştür.

6. FARMASÖTİK BİLGİLER:

6.1. Yardımcı Maddeler:

Kapsül içeriği: talk, jelatinize edilmiş (mısır) nişasta

Kapsül kapağı / gövdesi: Jelatin, eritrosin (E127), portakal sarısı (E110), titanyum dioksit (E171)

Baskı boyası: Shellac, siyah demir oksit (E172), soya lesitin, köpüklenmeyi önleyici ajan

6.2. Geçimsizlikler:

Yoktur.

6.3. Raf Ömrü:

2 yıl

6.4. Saklama koşulları

25 °C 'nin altındaki oda sıcaklığında ve orijinal ambalajında saklayınız. Blisteri dış ambalaj içerisinde saklayınız.

6.5. Kabın cinsi ve muhtevası

Saydam veya beyaz opak PVC/PVdC - alüminyum blisterde

6.6. Kullanma Talimatı:

Yoktur.

7. Reçeteli/Reçetesiz Satış Şekli:

Reçete ile satılır.

8. Ruhsat Sahibi: MED-İLAÇ San. ve Tic. A.Ş

Veko Giz Plaza, Maslak Mh., Meydan Sk.,

No:3, K:5-6, Maslak-Şişli / İstanbul

Tel. : 0212-367 91 00

Faks : 0212-290 24 82

9. Ruhsat Tarih ve No:

23.03.2006 tarih ve 119/69

10. Üretim Yeri: Teva Pharmaceutical Industries Ltd.

PO Box 353 Kfar Saba 44102, Israel

Tel : 972-9-767 77 51

Fax : 972-9-764 86 29