

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

GABITRIL 5 mg filmsko obložene tablete
GABITRIL 10 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg ali 10 mg tiagabina v obliki tiagabinijevega klorida monohidrata in brezvodnega tiagabina.

Pomožne snovi: brezvodna laktoza.

Ena 5 mg tableta vsebuje do 160 mg brezvodne laktoze.

Ena 10 mg tableta vsebuje do 320 mg brezvodne laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložene tablete

5 mg tableta: bela, okrogla, bikonveksna filmsko obložena tableta z reliefno oznako '251' na eni strani.

10 mg tableta: bela, ovalna, bikonveksna filmsko obložena tableta z reliefno oznako '252' na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Gabitril je namenjen dodatnemu zdravljenju parcialnih epileptičnih napadov s sekundarno generalizacijo ali brez nje, ki se jih z drugimi protiepileptičnimi zdravili ne da zadovoljivo kontrolirati.

Uporabljamo ga samo za zdravljenje odraslih in otrok, starejših od 12 let.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo se uporablja peroralno. Zdravilo vzame bolnik skupaj s hrano.

Odmerjanje boste morda morali prilagoditi značilnostim posameznega bolnika, npr. starosti, delovanju jeter in sočasni uporabi drugih zdravil (glejte poglavje 4.5, Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij).

Začetni dnevni odmerek lahko bolnik vzame naenkrat ali v dveh deljenih odmerkih. Vzdrževalni dnevni odmerek je treba razdeliti na dva ali tri posamične odmerke.

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba tiagabina ni priporočljiva pri otrocih, mlajših od 12 let (glejte poglavje 4.4).

Odrasli in otroci, starejši od 12 let

Uporaba skupaj z zdravili, ki inducirajo encime:

Začetni dnevni odmerek je od 5 do 10 mg tiagabina; temu sledi tedensko povečevanje odmerkov po 5 do 10 mg/dan. Običajni vzdrževalni odmerek pri bolnikih, zdravljenih z zdravili, ki inducirajo encime, je od 30 do 50 mg/dan. Bolniki dobro prenašajo odmerke do 70 mg/dan.

Uporaba skupaj z zdravili, ki ne inducirajo encimov:

Začetni dnevni odmerek je od 5 do 10 mg tiagabina; temu sledi tedensko povečevanje odmerkov po 5 do 10 mg/dan.

Običajni vzdrževalni odmerek pri bolnikih, zdravljenih z zdravili, ki ne inducirajo encimov, je od 15 do 30 mg/dan.

Zdravljenje starejših bolnikov

Farmakokinetične lastnosti tiagabina so pri starejših bolnikih brez bistvenih posebnosti. Ker še ni veliko izkušenj z zdravljenjem starejših bolnikov, je treba zato zdravilo starejšim bolnikom dajati bolj previdno.

Zdravljenje bolnikov z zmanjšanim delovanjem ledvic

Zmanjšano delovanje ledvic ne vpliva na farmakokinetične lastnosti tiagabina, zato takšnim bolnikom odmerkov zdravila ni treba prilagajati.

Zdravljenje bolnikov z zmanjšanim delovanjem jeter

Tiagabin se presnavlja v jetrih. Pri ljudeh z blago ali srednje hudo jetrno okvaro so lahko farmakokinetične lastnosti zdravila spremenjene (glejte poglavje 5.2, Farmakokinetične lastnosti). Pri takšnih bolnikih je treba individualno prilagoditi odmerke zdravila in/ali podaljšati interval med posameznimi odmerki.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.
Bolniki s hudo oškodovano jetrno funkcijo.

Uporabe Gabitrila zaradi pomanjkanja izkušenj (glejte poglavje 4.4, Posebna opozorila in previdnostni ukrepi) ne priporočamo pri generalizirani epilepsiji, posebno pri idiopatskih oblikah z absencami in pri sindromu Lennox-Gastaut ali podobnih oblikah.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Izkušnje v obdobju trženja kažejo povezavo Gabitrila z novonastalimi konvulzijami in epileptičnim statusom pri bolnikih brez epilepsije. Čeprav so bile konvulzije opisane tudi pri bolnikih, ki so jemali običajne dnevne odmerke tiagabina, so večino primerov zabeležili pri prevelikem odmerjanju (glejte poglavje 4.9, Preveliko odmerjanje) ali po prehitrem titriranju. Med drugimi motečimi dejavniki, ki bi lahko pripomogli k nastanku konvulzij pri bolnikih brez epilepsije, so osnovne bolezni in sočasna uporaba zdravil, ki znižujejo prag za konvulzije.

Varnost in učinkovitost Gabitrila nista ugotovljeni za nobeno drugo indikacijo razen za dodatno zdravljenje parcialnih epileptičnih napadov (s sekundarno generalizacijo ali brez nje) pri odraslih in mladostnikih, starejših od 12 let, ki niso zadostno urejeni z drugimi protiepileptičnimi zdravili.

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba tiagabina ni priporočljiva pri otrocih, mlajših od 12 let (glejte poglavje 4.2).

Glede na mehanizem tiagabinovega delovanja (aktivnost gamaaminomaslene kisline – GABA) in ugotovitve pri poskusih na živalskih modelih ne moremo izključiti možnosti poslabšanja klinične slike napadov (absenc) pri bolnikih z generalizirano epilepsijo, če ti jemljejo Gabitril.

Tako kot med zdravljenjem z drugimi protiepileptičnimi zdravili se lahko tudi pri nekaterih bolnikih, ki dobivajo tiagabin, začnejo epileptični napadi pojavljati pogostejše ali pa začnejo dobivati epileptične napade drugačnih tipov. Ti pojavi so lahko posledica prevelikega odmerjanja, znižanja koncentracij protiepileptičnih zdravil, ki jih bolnik dobiva sočasno, napredovanja bolezni ali pa so paradoksen učinek zdravila.

Tako kot pri drugih protiepileptičnih zdravilih lahko nenadna ustavitev zdravljenja sproži ponovno pojavljanje napadov. Zaradi tega je pri prenehanju zdravljenja priporočeno dvo- do tritedensko postopno zniževanje odmerkov zdravila.

Pri bolnikih, ki so zaradi različnih indikacij dobivali protiepileptična zdravila, sta opisana razmišljanje o samomoru in samomorilno obnašanje. Nekoliko večje tveganje za razmišljanje o samomoru in samomorilno obnašanje je pokazala tudi metaanaliza randomiziranih, s placebom kontroliranih preskušanj protiepileptičnih zdravil. Mehanizem tega tveganja ni znan in podatki, ki so na voljo, ne izključujejo možnosti večjega tveganja pri tiagabinu.

Zato morate bolnike nadzirati glede razmišljanja o samomoru in samomorilnega obnašanja ter pretehtati ustrezno zdravljenje. Bolnikom (in skrbnikom bolnikov) je treba naročiti, da morajo poiskati zdravniško pomoč, če bi se pojavilo razmišljanje o samomoru ali samomorilno obnašanje.

Pri bolnikih, ki imajo anamnezo resnih vedenjskih težav, vključno z generalizirano anksioznostjo in depresijo, obstaja med zdravljenjem z Gabitriлом tako kot med zdravljenjem z večino drugih protiepileptičnih zdravil nevarnost ponovnega pojava omenjenih simptomov. Bolnika je treba začeti zdraviti z nizkimi odmerki in ga skrbno nadzorovati.

Če se med zdravljenjem z Gabitriлом pojavijo spontane podkožne modrice, je treba kontrolirati krvno sliko, tudi število trombocitov.

Znani so redki primeri sprememb v vidnem polju pri bolnikih, ki so jemali tiagabin. Če se pojavijo takšne spremembe, sta potrebna pregled pri oftalmologu in perimetrija.

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba z zdravili, ki se presnavljajo preko CYP 3A4/5:

Protiepileptična zdravila, ki inducirajo jetrne encime (CYP 450), kot so *fenitoin*, *karbamazepin*, *fenobarbiton* in *primidon*, pospešijo presnavljanje tiagabina.

Rifampicin (induktor CYP) pospeši presnovo tiagabina.

V primeru kombinirane uporabe z enim ali več teh zdravil (protiepileptičnih zdravil, *rifampicina*) je odmerjanje tiagabina mogoče prilagoditi: povečati dnevni odmerek in/ali zdravilo uporabljati pogosteje, da bi dosegli klinični odziv.

Sočasna uporaba z zdravili, ki ne inducirajo encimov:

Po določenem odmerku tiagabina je ocenjena koncentracija pri neinduciranih bolnikih več kot dvakrat tolikšna kot pri bolnikih, zdravljenih z induktorji encimov. Za podobno sistemsko izpostavljenost tiagabinu potrebujejo neinducirani bolniki manjše in manj pogoste odmerke tiagabina kot inducirani bolniki. Ti bolniki lahko potrebujejo tudi počasnejše titriranje tiagabina kot inducirani bolniki.

Gabitril pa nima klinično pomembnega učinka na plazemske koncentracije *fenitoina*, *karbamazepina*, *fenobarbitona*, *valproata*, *varfarina*, *digoksina*, *teofilina* in na hormone v kontracepcijskih tabletah.

Cimetidin nima klinično pomembnega vpliva na plazemsko raven tiagabina.

4.6 Nosečnost in dojenje

V poskusih na živalih niso ugotovili teratogenega delovanja tiagabina. Peri- in postnatalne toksične učinke na poskusnih živalih so opazili le pri zelo velikih odmerkih tiagabina.

Kliničnih izkušenj o uporabi Gabitrila med nosečnostjo je malo.

Podatkov o učinkovanju Gabitrila med dojenjem ni.

Zaradi varnosti ga nosečnicam in materam, ki dojijo, praviloma ne dajemo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Gabitril lahko, posebno na začetku zdravljenja, povzroči omotičnost ali nekatere druge učinke na osrednje živčevje. Bolniki morajo biti zato previdni pri upravljanju vozil ali nevarnih strojev.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so praviloma blagi do zmerni. Večina se jih pojavi med obdobjem titriranja in so pogosto prehodni.

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Pogostnosti neželenih učinkov so opredeljene, kot sledi: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznane pogostnosti (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolezni živčevja

Zelo pogosti: omotica, tremor.

Redki: nekonvulzivni epileptični status, upočasnitev EEG, povezana z obdobjem hitre titracije ali s povečanjem odmerka tiagabina.
Neznane pogostnosti: encefalopatija.

Očesne bolezni

Redki: defekti vidnega polja (glejte poglavje 4.4, Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

Psihiatrične motnje

Zelo pogosti: zaspanost, depresivno razpoloženje, nespecifična živčnost, težave z zbranostjo.

Pogosti: čustvena labilnost.

Redki: zmedenost, paranoidne reakcije (halucinacije, agitiranost in blodnje).

Bolezni prebavil

Pogosti: driska.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Pogosti: ekhimoze (glejte poglavje 4.4, Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosti: utrujenost.

Izkušnje v obdobju trženja:

Izkušnje v obdobju trženja kažejo povezavo Gabitrila z novonastalimi konvulzijami in epileptičnim statusom pri bolnikih brez epilepsije, zdravljenih s tiagabinom za neodobreno indikacijo (glejte poglavje 4.4, Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

4.9 Preveliko odmerjanje

Med simptomi, ki najpogosteje spremljajo preveliko odmerjanje Gabitrila (samega ali v kombinaciji z drugimi zdravili), so konvulzije, vključno z epileptičnim statusom, pri bolnikih z osnovno konvulzivno motnjo ali brez nje, tih in umaknjen videz bolnika, koma, ataksija ali nekoordiniranost, somnolenca, omotica, zmedenost, okvara govora, agitiranost, mioklonus, stupor s trni v EEG, tremor, bruhanje in sovražnost. Med konvulzijami so opazali depresijo dihanja.

V obdobju trženja ni opisanih smrtnih primerov prevelikega odmerjanja samega Gabitrila (odmerki do 720 mg), čeprav so številni bolniki v okviru zdravljenja epileptičnega statusa potrebovali intubacijo in ventilacijsko podporo.

V primerih prekomernih odmerkov priporočamo običajno simptomatsko zdravljenje zastrupljenca. V primeru hudega prevelikega odmerjanja je priporočljiva hospitalizacija.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiepileptiki / derivati prostih maščobnih kislin.

Oznaka ATC: N03A G06.

Tiagabin je močen in selektiven zaviralec prevzema gamaaminomaslene kisline (GABA) v presinaptične nevrone in celice glije.

Zdravljenje z Gabitrilom povzroči zvišanje ravni GABA, ki je glavni inhibicijski nevrottransmitter v možganih.

Tiagabin nima afinitete do vezave na receptorje drugih nevrottransmitterjev in/ali mesta njihovega ponovnega prevzema.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Tiagabin se iz prebavil absorbira hitro in skoraj popolnoma; absolutna biološka uporabnost je 89-odstotna. Zaradi sočasnega jemanja Gabitrila s hrano se zmanjšajo največje plazemske koncentracije tiagabina in podaljša čas do pojava največje plazemske koncentracije, pri tem pa se celotna količina absorbiranega tiagabina ne spremeni.

Porazdelitev

Porazdelitveni volumen tiagabina je približno 1 l/kg.

Na plazemske beljakovine se veže okoli 96 % tiagabina.

Presnova

Tiagabin se intenzivno presnavlja v jetrih, pri tem sodeluje predvsem encimski sistem CYP3A. Kaže, da tiagabin ne inducira ali inhibira encimov citokroma P 450. Nasprotno pa se med hkratnim jemanjem drugih protiepileptičnih zdravil, npr. fenitoina, karbamazepina, fenobarbitona in primidona, zveča jetrni očistek tiagabina. Če omenjena zdravila dajemo sočasno, se plazemska razpolovna doba tiagabina, ki običajno znaša 7 do 9 ur, skrajša na 2 do 3 ure.

Izločanje

S sečem se izloči manj kot 1 % nespremenjenega tiagabina, 14 % pa se ga izloči v obliki dveh izomer 5-oksotiolena. Preostanek se v obliki presnovkov izloči z blatom. Aktivnih presnovkov tiagabina niso ugotovili.

Jetrna insuficienca

V kliničnih raziskavah pri ljudeh z majhno do zmerno jetrno okvaro so ugotovili, da se največja plazemska koncentracija tiagabina zveča za 50 %, površina pod časovno krivuljo plazemskih koncentracij pa za 70 %. Razpolovna doba tiagabina se je podaljševala s stopnjo jetrne okvare. V raziskavo niso bili vključeni bolniki z zelo zmanjšanim delovanjem jeter (glejte poglavje 4.3, Kontraindikacije).

Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro je treba odmerke zdravila prilagoditi (glejte poglavje 4.2, Odmerjanje in način uporabe).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V dolgotrajnih raziskavah o kancerogenem delovanju tiagabina pri podganah so ugotovili nekoliko pogostejše pojavljanje hepatocelularnih adenomov pri samicah, ki so prejemale

velike odmerke tiagabina (200 mg/kg). Tiagabin ni genotoksičen. Morebiten kliničen pomen teh nepravilnosti ni znan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza (E460)
askorbinska kislina (E300)
brezvodna laktoza
predgelirani škrob (koruzni)
krospovidon
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)
hidrogenirano rastlinsko olje (tip 1)
stearinska kislina
magnezijev stearat

Filmska obloga:

hipromeloza
hidroksipropilceluloza (E463)
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka uporabnosti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ne shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C) in ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo ali vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Za otroke varne bele polietilenske stekleničke z navojnimi zaporkami iz belega polipropilena. Vsaka steklenička vsebuje vsebnik iz polietilena velike gostote, v katerem je sušilo iz aktiviranega aluminijevega oksida.

Pakiranja s 50 ali 100 tabletami.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom

Posebnih navodil ni.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Torrex Chiesi Slovenija, d.o.o., Trdinova 4, 1000 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

Gabitril 5 mg filmsko obložene tablete	pakiranje s 50 tabletami	5363-I-614/08
Gabitril 5 mg filmsko obložene tablete	pakiranje s 100 tabletami	5363-I-39/09
Gabitril 10 mg filmsko obložene tablete	pakiranje s 50 tabletami	5363-I-615/08
Gabitril 10 mg filmsko obložene tablete	pakiranje s 100 tabletami	5363-I-38/09

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Gabitril 5 mg filmsko obložene tablete	pakiranje s 50 tabletami	16.06.2008
Gabitril 5 mg filmsko obložene tablete	pakiranje s 100 tabletami	07.01.2009
Gabitril 10 mg filmsko obložene tablete	pakiranje s 50 tabletami	16.06.2008
Gabitril 10 mg filmsko obložene tablete	pakiranje s 100 tabletami	07.01.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

12.03.2010