Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/140/neurontin-100-mg-20-kapsul
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/N03AX12

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NEURONTIN® 100 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Gabapentin 100 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 14.25 mg

Sodyum Loril Sülfat < % 0.2 (ağırlık/ağırlık)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Sert jelatin kapsül

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Epilepsi

Sekonder jeneralize konvülsiyonların eşlik ettiği ya da etmediği, basit ya da kompleks parsiyel konvülsiyonlu yetişkin ve 12 yaş üstü çocuk hastaların tedavisinde **monoterapi** (yeni tanı konulan konvülsiyonlu hastaların tedavisi dahil) ya da **ek tedavi** olarak kullanılır.

Not: 12 yaşından küçük çocuklarda monoterapi ile ilgili olarak yeterli deneyim yoktur.

Sekonder jeneralize konvülsiyonların eşlik ettiği ya da etmediği, parsiyel konvülsiyonlu 6 yaş ve daha büyük çocukların **ek tedavisinde** kullanılır.

Yetişkinlerde nöropatik ağrı

Ağrılı diyabetik nöropati, postherpetik nevralji, spinal kord hasarı sonrası gelişen nöropatik ağrıda endikedir. Lomber disk hernisi veya lomber spinal stenoza bağlı radikülopati gibi kronik dönemdeki ağrıların semptomatik tedavisinde klasik analjezik tedavilere yanıt alamayan hastalarda kullanılır.

Ayrıca; kanser infiltrasyonuna bağlı olmayan kanserle ilişkili nöropatik ağrılar (postherpetik nevralji, postmastektomi ağrısı, multipl mononevrit, kemoterapi sonrası polinöropati) ve kanser invazyonuna sekonder (lumbosakral ve brakial pleksopati) nöropatik ağrıları olan analjezik yaklaşımlara entegre edilerek kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Hastaya özel başlangıç dozu için, 100mg'lık (NEURONTIN 100mg Kapsül), 300 mg'lık (NEURONTİN 300mg Kapsül) ve 400 mg'lık (NEURONTIN 400mg Kapsül) gabapentin

kapsül formu mevcuttur. Ayrıca NEURONTİN'in diğer formları olan 600 mg ve 800 mg çentikli tablet, çentikli olmasından dolayı başlangıç dozu olarak kırılarak kullanılabilir.

İdame safhasında, NEURONTIN 600 mg çentikli film tablet ve NEURONTIN 800 mg çentikli film tablet mevcuttur. Ayrıca diyalize giren hastalar için NEURONTIN 100mg Kapsül mevcuttur.

NEURONTIN'in 100, 300, 400 mg'lık dozlarının kapsül formuyla, 600mg ve 800mg'lık dozlarının çentikli film tablet formuyla mevcut olduğuna dikkat edilmelidir. Terapötik tedavi için her iki farmasötik formu da eşit olarak uygundur.

Doz, hastanın ilacı tolere edebilmesine ve etkiye göre hekim tarafından belirlenir.

Magnezyum veya alüminyum içeren antasitlerle beraber kullanılması durumunda, NEURONTIN antasit uygulamasından en az 2 saat sonra alınmalıdır. Bu gabapentin biyoyararlanımının azalmasını büyük ölçüde engeller (bkz.Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Tedavi süresi klinik duruma bağlıdır. Epilepsi tedavisi normal olarak, uzun süreli tedavi gerektirir. NEURONTIN tedavisine son verilmesi veya alternatif başka bir ilaç eklenmesi istenirse, "rebound fenomeni" (gabapentin tedavisinin aniden kesilmesi durumunda epileptik nöbetlerin sıklaşması) olduğunu gösterir bir belirti olmamakla birlikte, bu işlem bir haftadan kısa sürede olmamak kaydıyla yavaş yavaş yapılmalıdır.

Bütün endikasyonlar için yetişkin ile 12 yaş ve üstü adolesanlarda tedavinin başlangıcındaki titrasyon şeması Tablo 1'de tanımlanmıştır. 12 yaş altındaki çocuklar için doz bilgileri ayrı olarak açıklanmıştır.

Tablo 1		
Doz Tablosu- Başlangıç titrasyonu		
1. gün	2.gün	3.gün
Günde bir kez 300 mg	Günde iki kez 300 mg	Günde üç kez 300 mg

Epilepsi
Epilepside genel anlamda uzun süreli tedavi gereklidir. Dozaj tedavi eden hekim tarafından bireysel tolerans ve etkililiğe göre belirlenir.

Yetişkin ve 12 yaş üzerindeki adolesan hastalarda
Klinik çalışmalarda, gabapentinin etkin doz aralığı günde 900-3600 mg'dır. Tedavi, Tablo 1'de açıklandığı gibi dozu titre ederek veya 1. günde, günde üç kez (TID) 300 mg uygulayarak başlatılabilir. Daha sonra doz hasta cevabı ve tolere edilebilirliğe dayanarak, 2-3 günde bir 300 mg/gün doz artışıyla, maksimum 3600 mg/gün doza artırılabilir. NEURONTIN dozajının daha yavaş titrasyonu, her bir hasta için uygun olabilir. 1800 mg/gün dozuna ulaşmak için minimum süre bir hafta; 2400 mg/gün dozu için toplam 2 hafta; 3600 mg/gün dozu için ise toplam 3 haftadır. Uzun süreli açık etiketli klinik çalışmalarda 4800mg/güne kadar olan dozlar iyi tolere edilmiştir. Toplam günlük doz, üç doza bölünmelidir; yeni gelişen konvülsiyonları önlemek için dozlar arasındaki maksimum zaman aralığı 12 saati aşmamalıdır.

Gereken idame dozunun ayarlanması ve gerektiğinde doz yükseltilmesi hızla yapılabilir.

Yetişkinlerde nöropatik ağrı
Başlangıç dozu 900mg/gün'dür,bu doz üç eşit doza bölünerek verilmelidir. Gerekli olduğu durumlarda doz maksimum 3600mg/gün'e kadar yükseltilebilir.

Tedavi, Tablo 1'de açıklandığı gibi dozu titre ederek başlatılabilir. Daha sonra doz hasta cevabı ve tolere edilebilirliğe dayanarak, 2-3 günde bir 300 mg/gün doz artışıyla, maksimum 3600 mg/gün doza artırılabilir. Gabapentin dozajının daha yavaş titrasyonu, her bir hasta için uygun olabilir. 1800 mg/gün dozuna ulaşmak için minimum süre bir hafta; 2400 mg/gün dozu için toplam 2 hafta; 3600 mg/gün dozu için ise toplam 3 haftadır.

Ağrılı diyabetik nöropati ve post-herpetik nöralji gibi periferik nöropatik ağrının tedavisinde, etkinlik ve güvenilirlik, klinik çalışmalarda 5 aydan uzun süreli tedavi süresi için araştırılmamıştır. Hastanın periferik nöropatik ağrısı için 5 aydan fazla süreyle tedavi alması gerektiği durumlarda, tedaviyi uygulayan hekim, hastanın klinik durumunu değerlendirmeli ve ek tedavi gereksinimini belirlemelidir.

Uygulama şekli:
Ağızdan alınır.

NEURONTIN kapsül, yeterli miktarda bir içecekle birlikte çiğnemeden yutulmalıdır. Yemeklerle birlikte ya da yemekler arasında kullanılabilir. Günde üç doz olarak kullanılırken, iki doz arasındaki sürenin 12 saati aşmamasına dikkat edilmelidir.

Bir dozun alınmasının unutulması (son dozun alınmasından sonra 12 saatten fazla bir sürenin geçmesi) durumunda ek bir NEURONTIN dozunun daha geç alınma veya alınmama kararı hekim tarafından verilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:
Böbrek fonksiyonları bozuk hastalarda ve hemodiyaliz uygulananlarda doz aşağıdaki tabloya göre ayarlanmalıdır.
Böbrek yetmezliği olan hastalarda aşağıdaki doz tablosuna göre 100mg kapsül formu kullanılabilir.

Tablo 2

Böbrek fonksiyonu kreatinin klerensi (ml/dakika)	Gabapentin toplam günlük doz sınırları [a] (mg/gün)
≥80	900-3600
50-79	600-1800
30-49	300-900
15-29	150[b]-600
<15 [c]	150 [b] -300

[a] Toplam günlük doz üç bölünmüş doz olarak kullanılmalıdır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi < 79 mL/ dak) doz azaltılmalıdır.
[b] Gün aşırı 300 mg gabapentin şeklinde uygulanmalıdır.

[c] Kreatinin klirensi <15 mL/dak olan hastalar için günlük doz, kreatinin klirensi ile orantılı olarak azaltılmalıdır (örn. kreatinin klirensi 7.5 mL/dak olan hastalar, kreatinin klirensi 15 mL/dak olan hastaların aldığı günlük dozun yarısı kadar almalıdır).

Hemodiyaliz gören hastalarda kullanım:

Daha önce hiç NEURONTIN kullanmamış hemodiyaliz gören anürik hastalarda yükleme dozu olarak 300-400 mg gabapentin önerilir. Daha sonra, dört saatlik her hemodiyalizden sonra 200-300 mg gabapentin verilir. Diyaliz uygulanmayan günlerde NEURONTIN kullanılmamalıdır.

Hemodiyaliz uygulanan, böbrek yetmezliği olan hastalarda, gabapentinin idame dozu, Tablo 2'de bulunan dozlama önerilerine dayanmalıdır. İdame dozuna ek olarak, her 4 saatlik hemodiyaliz tedavisinden sonra 200 ila 300 mg'lık bir ek doz önerilir.

Karaciğer yetmezliği:
Gabapentin metabolize olmadığından, karaciğer hasarı olanlarda çalışma yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:
6 yaşından küçük çocuklarda ek tedavi ile ilgili olarak yeterli deneyim yoktur.

6-12 yaşlarındaki çocuklarda:

NEURONTIN başlangıç dozu günde üç defa üç eşit doza bölünerek verilen 10-15mg/kg'dır ve etkin doza yaklaşık üç günlük bir titrasyon ile ulaşılır. 6 yaş ve üzeri çocuk hasta grubunda etkili gabapentin dozu günde üç defa üç eşit doza bölünerek verilen 25-35 mg/kg'dır. Uzun süreli bir klinik çalışmada 50mg/kg/gün'e kadar olan dozlar iyi tolere edilmiştir. İki doz arasındaki süre 12 saati aşmamalıdır.

Gabapentin tedavisinin optimizasyonu için, gabapentin plazma konsantrasyonunun izlenmesi gerekli değildir. Ayrıca, gabapentin diğer antiepileptik ilaçlarla birlikte kullanılırken, gabapentinin plazma konsantrasyonlarında değişme veya diğer antiepileptik ilaçların serum konsantrasyonlarında değişme olacağına dair endişe duyulması gerekmez.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşla birlikte böbrek fonksiyonunda bozulma nedeniyle, 65 yaşın üzerindeki yaşlı hastalar için doz ayarlaması gerekebilir (bkz. Tablo 2). Yaşlı hastalarda, somnolans, periferik ödem ve asteni daha sık görülebilir.

Endikasyonun tüm alanlarına ilişkin talimat

Genel sağlık durumu kötü olan hastalarda (vücut ağırlığının düşük olması veya organ transplantasyon sonrası gibi) doz, dozaj artışları arasında daha uzun aralıklar veya daha küçük dozlar kullanılarak, daha yavaş titre edilmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin madde gabapentin ile NEURONTIN, bileşimindeki herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.

NEURONTIN akut pankreatitli hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Antiepileptik ilaçlarla tedavi edilen hastalarda intihar düşüncesi ve davranışı bildirilmiştir. Bu nedenle hastalar intihar düşüncesi ve davranışı açısından yakından izlenmelidir. İntihar düşüncesi ve davranışı ortaya çıktığında, hasta ve hasta yakınının tıbbi destek alması önerilmelidir.

Epileptik hastalarda antikonvülsan tedavinin ani kesilmesi status epileptikus durumunu tetikleyebilir ancak gabapentin tedavisinin ani kesilmesi sonucu rebound nöbetler (epileptik nöbetlerin sıklaşması) olduğuna dair delil bulunmamaktadır (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Diğer antiepileptik ilaçlarda olduğu gibi, gabapentin ile bazı hastalarda nöbet sıklıklarında artma veya yeni nöbet tiplerinin başlangıcı görülmüştür.

Diğer antiepileptiklerde olduğu gibi, birden fazla antiepileptik alan, tedaviye refrakter hastalarda, eşlik eden antiepileptikleri keserek, gabapentin monoterapisine ulaşma girişimlerinin başarı oranı düşüktür.

Gabapentin absans gibi primer jeneralize nöbetlerde etkili değildir ve bazı hastalarda bu nöbetleri şiddetlendirebilir. Bu nedenle, absanslar dahil olmak üzere miks nöbetlerin tedavisinde dikkatle kullanılmalıdır.

65 yaş ve üzerindeki hastalarda, gabapentinle sistematik çalışmalar yapılmamıştır. Nöropatik ağrısı olan hastalarda yapılan bir çift kör çalışmada, genç hastalara oranla 65 yaş ve üzerindeki hastalarda somnolans, periferik ödem ve asteni daha yüksek bir oranda ortaya çıkmıştır. Bu bulguların dışında, bu yaş grubundaki klinik gözlemler, daha genç hastalarda gözlenen yan etki profilinden farklı bulunmamıştır.

Uzun dönem gabapentin tedavisinin (36 haftadan uzun süreli) çocuk ve adolesanlarda öğrenme, zeka ve gelişme üzerine etkileri yeterince araştırılmamıştır. Bu nedenle, uzun dönem tedavinin faydaları, potansiyel riskleri açısından değerlendirilmelidir.

Ek morfin tedavisi alan hastalarda gabapentin konsantrasyonlarında artış olabilir. Hastalar somnolans gibi santral sinir sistemi depresyonu belirtileri açısından dikkatle izlenmeli ve gabapentin veya morfinin dozu azaltılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Klinik çalışmalar, gabapentinin güvenli kullanımı için klinik laboratuvar parametrelerinin düzenli izlenmesi gerekmediğini ortaya koymuştur. Gabapentinin kan konsantrasyonlarının izlenmesinin önemi ortaya konmamıştır. Gabapentin diğer antiepileptik ilaçlarla beraber kullanılırken, gabapentinin veya diğer antiepileptik ilaçların kan konsantrasyonlarında değişme olacağına dair endişe duyulması gerekmez.

Böbrek fonksiyonları bozuk hastalarda gabapentin dozu azaltılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Bir hastada gabapentin tedavisi sırasında akut pankreatit gelişirse, gabapentin tedavisinin sonlandırılması düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

Gabapentin tedavisi sırasında hemorajik pankreatit bildirilmiştir. Bu nedenle, pankreatitin ilk klinik belirtileri (persistan üst karın şikayetleri, bulantı ve tekrarlayan kusmalar) ortaya çıkar

çıkmaz gabapentin tedavisine derhal son verilmelidir. Titiz bir klinik muayeneye ek olarak, pankreatitin erken tanısı için klinik araştırmalar ve uygun laboratuvar çalışmaları yapılmalıdır.

İlaç kullanımının bırakılmasına bağlı konvülsiyonlar, status epileptikus:

Antiepileptik ilaçlar, konvülsiyon sıklığının artması ihtimaline karşı birden bırakılmamalıdır. 12 yaşından büyük hastaların katıldığı plasebo kontrollü çalışmalarda, gabapentin alan hastalarda status epileptikus görülme insidansı %0.6 olurken, plasebo alan hastalarda %0.5 olmuştur. Geçmişe yönelik yeterli veri mevcut olmadığı için, gabapentin ile tedavinin, gabapentin ile tedavi edilmeyen benzer popülasyonlarla karşılaştırıldığında, status epileptikus oranını artırıp artırmadığına dair bir şey söylemek imkansızdır.

Eozinofili ile birlikte ilaç döküntüsü ve sistemik semptomlar (DRESS sendromu)

Gabapentin içeren antiepileptik ilaç kullanımı sırasında, ciddi, yaşamı tehtit edici, eozinofili ve sistemik semptomlu ilaç döküntüsü gibi sistemik hipersensitivite sendromları görülmüştür.

Ateş veya lenfadenopati gibi, döküntü olmadan da oluşabilen erken hipersensitivite belirtileri mevcut olabilir. Bu belirtileri fark etmek önemlidir. Bu belirti ve semptomlar mevcut ise, hasta hemen değerlendirme altına alınmalıdır. Semptom veya belirtiler için alternatif bir etyoloji tespit edilemediği takdirde gabapentin tedavisine devam edilmemelidir.

Gabapentin tedavisine başlamadan önce, hasta, döküntü veya ateş ve lenfadenopati gibi hipersensitivite belirtisi olabilecek semptom ve bulguların ciddi bir medikal olay habercisi olabileceği ve bu gibi olayları acilen doktoruna bildirmesi gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir.

NEURONTIN kapsül laktoz içerdiği için, nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.
NEURONTIN kapsül sodyum içerdiği için, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

6-12 yaş arasındaki çocuklarda kullanım:
6-12 yaş arası pediyatrik hastalarda gabapentin kullanımıyla beraber merkezi sinir sistemiyle ilişkili bazı advers olaylar görülmüştür. Bunlardan başlıcaları, duygusal değişiklik (özellikle davranış problemleri), agresif davranışlar, konsantrasyon problemleri ve okul performansında değişiklikler dahil olmak üzere düşünce bozuklukları ve hiperkinezidir (özellikle yorulmama ve hiperaktivite). Gabapentin kullanan hastalarda bu olayların çoğunluğu hafif ve orta derecede görülmüştür.

Laboratuvar testleri:

Basit test stikleri ile toplam idrar proteinin semi kantitatif değerlendirilmesinde, yalancı pozitif sonuçlar elde edilebilir. Bu nedenle, basit test stikleriyle alınan pozitif sonucun Biuret metodu, turbidimetrik veya boya-bağlanma gibi başka analitik prensiplere dayanan metodlarla doğrulanması veya baştan itibaren bu alternatif metodların kullanılması önerilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Morfin: Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada (N=12), 600 mg gabapentin kapsülün verilişinden 2 saat önce, 60 mg kontrollü salınımlı morfin kapsül verildiğinde, tek başına gabapentin uygulamasına oranla ortalama gabapentin EAA'ı (Eğri Altındaki Alan) %44 oranında artmıştır. Bu durum ağrı eşiğinde bir artışla birliktedir (soğuk pressör testi). Bu değişikliklerin klinik anlamı belirlenmemiştir. Morfinden 2 saat sonra gabapentin uygulanması, morfinin farmakokinetik parametre değerlerini etkilememiştir. Morfin ve gabapentinle gözlemlenen opioid kaynaklı yan etkiler, morfin ve plasebo ile gözlemlenenlerden anlamlı bir şekilde farklı değildir. Diğer dozlardaki etkileşimlerin boyutu bilinmemektedir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Bu nedenle, hastalar somnolans gibi MSS depresyon belirtileri için dikkatlice gözlemlenmelidir ve gabapentin veya morfin dozu uygun olarak azaltılmalıdır.

Fenitoin, valproik asit, karbamazepin ve fenobarbital ile gabapentin arasında farmakokinetik etkileşim gözlenmemiştir. Karbamazepin, fenitoin, valproik asit ve fenobarbital gibi ilaçları kullanan hastalarda tedaviye gabapentin eklendiğinde, bu ilaçların başlangıçtaki plazma düzeylerinde anlamlı bir değişiklik meydana gelmemiştir. Bu antiepileptik ajanları kullanan epilepsili hastalar ve sağlıklı gönüllülerde kararlı durum farmakokinetikleri benzerdir.

Gabapentin, noretindron ve/veya etinil estradiol içeren oral kontraseptiflerin birlikte kullanımı her ikisinin de kararlı durum farmakokinetiğini bozmaz

Gabapentinin mide asidini nötralize eden magnezyum ya da alüminyum içeren ilaçlarla (antasit) birlikte kullanılması, gabapentinin biyoyararlanımını %24 oranında azaltabilir.
Gabapentin, antasit kulllanılmasının ardından en az 2 saat geçmeden önce kullanılmamalıdır.

Gabapentinin renal atılımı probenesid ile değişmemektedir.

Simetidin ile birlikte kullanıldığında, gabapentinin renal atılımı hafifçe azalır. Bunun klinik öneminin olmadığı düşünülmektedir.

Alkol ya da merkezi etkili ilaçlar, gabapentinin merkezi sinir sistemiyle ilgili bazı yan etkilerini (somnolans ve ataksi gibi) şiddetlendirebilir.

Gabapentinin bitkisel ürünler olan kediotu, sarı kantaron, kava biberi ve gotu kola ile birlikte alımı santral sinir sistemi depresyonlarını (baskılanmasını) arttırabileceği için birlikte kullanılmamalıdır.

Gabapentinin bitkisel ürün olan çuha çiçeği ile birlikte kullanımı nöbet eşiğini düşürebileceğinden birlikte alınmamalıdır.

Laboratuvar testleri

Gabapentine diğer antikonvülsan ilaçlar eklendiğinde Ames N- Multistix SG® ile yalancı pozitif bulgu gözlemlenmiştir. Üriner proteinin belirlenmesi için daha spesifik sülfosalisilik asit çökeltme prosedürü önerilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

Gabapentinin gebelerde güvenli kullanımı ile yeterli ve iyi kontrollü çalışma yoktur. Gabapentin gebelik döneminde ancak anneye potansiyel yararları ve fetüse potansiyel riskleri çok iyi değerlendirildikten sonra kullanılmalıdır.

Gebelik sırasında alındığında, konjenital malformasyon oluşma riskinin epilepsinin kendisine mi, gabapentin kullanımına mı yoksa eş zamanlı alınan antiepileptik ilaçların varlığıyla mı ilişkili olup olmadığı konusunda kesin bir sonuca varılamaz.

Laktasyon dönemi

Gabapentin insanlarda anne sütüne geçer. Gabapentinin anne sütü alan bebekte bir yan etkiye yol açıp açmayacağı bilinmediğinden, gabapentin emziren annelerde uyarı ile kullanılmalıdır. Gabapentin emziren annelerde beklenen yarar risklerden kesinlikle daha fazlaysa kullanılmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvan üreme yeteneği çalışmaları her zaman insanlarla ilgili öngörü sağlamaz.
Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Gabapentinin araç ve makine kullanma yeteneği üzerine hafif veya orta derecede etkisi olabilir. Gabapentin, merkezi sinir sistemi üzerinde etkilidir ve uyuşukluk, baş dönmesi ya da diğer ilişkili semptomlara yol açabilir. Bunlar hafif veya orta derecede olsa bile, bu yan etkiler araç ve makine kullanan hastalarda potansiyel olarak tehlikeli olabilir. Bu, özellikle tedavinin başlangıcında ve dozun artırılmasından sonradır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Epilepsi (monoterapi ve ek tedavi) ve nöropatik ağrıda yürütülen klinik çalışmalarda gözlemlenen bütün advers etkiler sınıf ve sıklık açısından (çok yaygın $\geq$1/10, yaygın $\geq$1/100 ve <1/10, yaygın olmayan $\geq$1/1000 ile <1/100, seyrek $\geq$ 1/10000 ile <1/1000 ve çok seyrek <1/10000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) olarak aşağıda listelenmiştir. Klinik çalışmalarda bir advers etki değişik sıklıkta belirtilmiş ise gözlemlenen en yüksek sıklık olarak sıralamaya alınmıştır.

Her farklı sıklık grubunda, advers etkiler azalan ciddiyet sırasında listelenmiştir.

Enfeksiyon ve enfestasyonlar
Çok yaygın: viral enfeksiyon
Yaygın: pnömoni, solunum yolu enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu, enfeksiyon, otitis media

Kan ve lenf sistemi bozuklukları
Yaygın: lökopeni
Bilinmiyor : trombositopeni

Bağışıklık sistemi bozuklukları
Yaygın olmayan: alerjik reaksiyonlar (örn.ürtiker)
Bilinmiyor: hipersensivite sendromu; ateş, döküntü, hepatit, lenfadenopati, eozinofili ve diğer belirti ve bulguları içeren, çeşitlilik gösteren sistemik bir reaksiyon

Metabolizma ve beslenme bozuklukları
Yaygın: anoreksi, iştah artışı

Psikiyatrik bozuklukları
Yaygın: saldırganlık, konfüzyon ve duygu durumda değişkenlik, depresyon, anksiyete, sinirlilik, düşünce bozuklukları
Bilinmiyor: halusinasyonlar

Sinir sistemi bozuklukları
Çok yaygın: somnolans, baş dönmesi, ataksi
Yaygın: konvülsiyonlar, hiperkinezi, dizartri, amnezi, tremor, insomnia, baş ağrısı, parestezi, hipoestezi gibi hisler, koordinasyon bozuklukları, nistagmus, reflekslerde artma, azalma veya kaybolma
Yaygın olmayan: hipokinezi
Bilinmiyor: diğer hareket bozuklukları (örn; koreoatetoz, diskinezi, distoni)

Göz bozuklukları
Yaygın: ambliyopi, diplopi gibi görüş bozuklukları

Kulak ve iç kulak bozuklukları
Yaygın: vertigo
Bilinmiyor: tinnitus

Kardiyak bozuklukları
Yaygın olmayan: çarpıntı

Vasküler bozuklukları
Yaygın: hipertansiyon, vazodilatasyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal bozuklukları
Yaygın: dispne, bronşit, farenjit, öksürük, rinit

Gastrointestinal bozuklukları
Yaygın: kusma, bulantı, dişle ilgili bozukluklar, gingivit, diyare, karın ağrısı, dispepsi, konstipasyon, ağız veya boğaz kuruluğu, gaz
Bilinmiyor: pankreatit

Hepato-bilier bozuklukları
Bilinmiyor : hepatit, sarılık

Deri ve deri altı dokusu bozuklukları
Yaygın: yüzde ödem, çoğunlukla fiziksel travma sonucu oluşan morarma olarak tanımlanan purpura, döküntü, kaşıntı, akne
Bilinmiyor: Steven-Johnson sendromu, anjiyoödem, eritem multiforme, alopesi, eozinofili ve sistemik semptomlu ilaç kaynaklı döküntü

Kas-iskelet sistemi bozuklukları, bağ dokusu ve kemik bozuklukları
Yaygın: artralji, miyalji, sırt ağrısı, tik
Bilinmiyor: miyoklonus

Böbrek ve idrar hastalıkları
Bilinmiyor: akut renal yetmezlik, inkontinans

Üreme sistemi ve meme bozuklukları
Yaygın: impotans
Bilinmiyor: meme hipertrofisi, jinekomasti

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Çok yaygın: yorgunluk, ateş
Yaygın: periferal ödem, anormal yürüyüş, asteni, ağrı, kırıklık, grip sendromu
Yaygın olmayan: jeneralize ödem
Bilinmiyor: yoksunluk reaksiyonları (çoğunlukla anksiyete, insomnia, bulantı, ağrı, terleme), göğüs ağrısı. Ani, açıklanamayan ölümler rapor edilmiştir. Ancak bu ölümlerin gabapentin tedavisiyle ilişkisi ispatlanmamıştır.

Araştırmalar
Yaygın: beyaz kan hücre sayısında azalma, kilo artışı
Yaygın olmayan: karaciğer fonksiyon testlerinde (AST, ALT) ve bilirubinde yükselme
Bilinmiyor: diyabetli hastalarda kan glukoz seviyelerinde dalgalanmalar

Yaralanma ve zehirlenme
Yaygın: kazara yaralanma, kırık, sıyrıklar

Gabapentin tedavisi sırasında akut pankreatit vakaları rapor edilmiştir. Gabapentinle ilişkisi bilinmemektedir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Böbrek yetmezliğinin son döneminde hemodiyaliz yapılan hastalarda miyopati ile kreatinin kinaz seviyelerinde yükselme rapor edilmiştir.

Gabapentin tedavisi sırasında hemorajik pankreatit bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Pazarlama sonrası deneyimler:
Gabapentin tedavisi ile ilgili olarak nedensel bir ilişki değerlendirmesi yapılmamış ani, açıklanamayan ölümler rapor edilmiştir. Pazarlama sonrasında rapor edilen advers olaylar arasında aşağıda yazılı olanlar sayılabilir: kanda kreatin fosfokinaz seviyesinde yükselme,

rabdomiyoliz, akut böbrek yetmezliği, ürtiker dahil olmak üzere alerjik reaksiyon, alopesi, anjioödem, diyabetli hastalarda kan glukoz seviyesinde oynamalar, meme hipertrofisi, göğüs ağrısı, eozinofili ile birlikte ilaç döküntüsü ve sistemik semptomlar, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselmeler, eritema multiform, jeneralize ödem, jinekomasti, halüsinasyonlar, hepatit, sistemik reaksiyonlar dahil hipersensitivite, sarılık, koreoatetoz, diskinezi ve distoni gibi hareket bozuklukları, çarpıntı, pankreatit, Stevens-Johnson sendromu, trombositopeni, tinnitus, üriner inkontinans.

Gabapentin kullanımının ani olarak kesilmesine bağlı olarak advers etkiler görülebilir. En sık görülen advers etkiler anksiyete, uykusuzluk, bulantı, ağrı ve terlemedir.

Laboratuvar Bulguları
Diğer antiepileptik ilaçlarla kombine kullanıldığında, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme bildirilmiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:
Plasebo grubunda çocukların %2'sinden fazlasında eşit veya daha sık görülen diğer etkiler şunları içerir: farenjit, üst solunum yolu enfeksiyonu, baş ağrısı, rinit, konvülsiyonlar, diyare, anoreksi, öksürük, otitis media, bronşit. Buna ek olarak 12 yaşından küçük çocuklarda yapılan klinik çalışmalarda agresif davranışlar ve aşırı, kısmen kontrolsüz hareketler (hiperkinezi) gözlenmiştir.
6-12 yaş arasındaki çocuklarda gabapentinin diğer antiepileptik ilaçlarla birlikte kullanımında çok yaygın görülen ve plasebo verilen hastalarla eşit sıklıkta olmayan yan etkiler viral enfeksiyon, ateş, bulantı ve /veya kusma ve somnolans olmuştur.

Geriyatrik popülasyon:
Gabapentin kullanan 65 yaş ve üzerindeki 59 bireyde yapılan pazarlama öncesi klinik çalışmalara göre bu yapılmıştı. Bu hastalarda bildirilen yan etkiler genç bireylerde gözlenenlerden farklı değildir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar için doz ayarlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Günde 49 grama varan gabapentin doz aşımlarında, akut, hayatı tehdit eden toksisite gözlenmemiştir. Doz aşımının belirtileri baş dönmesi, diplopi, sözcükleri yuvarlama, uyuşukluk, letarji, disartri, sedasyon ve hafif diyaredir. Bütün hastalar tam destekleyici bakım ile değerlendirilmelidir. Doz aşımında yüksek dozlarda gabapentinin absorpsiyonunun azalması ilaç absorbsiyonunu sınırlayabilir ve bundan dolayı doz aşımında toksisite en aza indirgenir.

Gabapentinin doz aşımında, özellikle diğer MSS depresan ilaçları ile birlikte kullanımı koma ile sonuçlanabilir.

Gabapentin hemodiyalizle uzaklaştırılabilse bile, deneyimler normal olarak diyalizin gerekli olmayacağını göstermektedir. Bununla birlikte, böbrek yetmezliği olan hastalarda hemodiyaliz endike olabilir.

Gabapentinin oral letal dozları fare ve sıçanlarda 8000 mg/kg'a kadar verilen yüksek dozlarda tespit edilmemiştir. Hayvanlarda akut toksisite belirtileri ataksi, hızlı nefes alma, organlarda aşağı sarkma (ptosis), hipoaktivite veya eksitasyondur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer antiepileptikler
ATC kodu: N03AX12

Gabapentin, GABA'ya (gama-aminobütirik asit) yapısal olarak benzeyen bir lipofilik analogdur, kesin etki mekanizması halen bilinmemekle birlikte GABA sinapsları ile etkileşime giren birçok başka ilaçtan (örneğin valproat, barbitüratlar, benzodiazepinler, GABA transaminaz inhibitörleri, GABA alım (up-take) inhibitörleri, GABA agonistleri ve GABA ön ilaçları) farklıdır. Radyoaktif işaretli gabapentinle yapılan *in vitro* çalışmalar, neokorteks ve hipokampus dahil olmak üzere sıçan beyin dokusunda bulunan yeni bir peptid bağlayıcı bölgenin, gabapentin ve yapısal analoglarının antikonvülsan aktiviteleriyle ilişkili olabileceğine işaret etmektedir.

Gabapentinin, beyinde voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının $alfa_2$delta alt üniteleri ile ilişkili bağlanma bölgelerine yüksek afinitesi vardır.

Kesin etki mekanizması halen bilinmemektedir. Gabapentin, $GABA_A$ ve $GABA_B$ reseptörlerinde veya beyindeki GABA alım taşıyıcılarında aktif değildir. Gabapentin klinik olarak kullanılan konsantrasyonlarında $GABA_A$, $GABA_B$, benzodiazepin, glutamat, glisin veya N-metil-d-aspartat (NMDA) gibi diğer ortak ilaç veya nörotransmitter reseptörlerine bağlanmamaktadır.

In vitro olarak, gabapentin, GABA sentezleyen glutamik asit dekarboksilaz (GAD) enzimi ile glutamat sentezleyen enzimi modüle eder.

Gabapentin *in vitro* olarak sodyum kanallarıyla etkileşime girmeyişi ile fenitoin ve karbamazepinden ayrılmaktadır. Gabapentin *in vitro* bazı test sistemlerinde, *in vivo* olarak ulaşılmayan 100 µM'dan yüksek konsantrasyonlarda, glutamat agonisti olan N-metil-D-aspartata (NMDA) verilen bazı yanıtları parsiyel olarak azaltmaktadır. Gabapentin *in vitro* olarak monoamin nörotransmitterlerinin salınımını hafifçe azaltır. Sıçanlara gabapentin verilmesi valproat sodyuma benzer şekilde birkaç beyin bölgesinde fakat valproat sodyumdan farklı bölgelerde olmak üzere GABA devirini (turnover) arttırmaktadır. Gabapentinin antikonvülsan etkinliği ile ilişkili çeşitli etkilerinin saptanması için daha fazla çalışmalara gereksinim vardır. Hayvanlarda gabapentin beyne girerek, elektroşok kaynaklı nöbetler, GABA sentezini inhibe eden kimyasal konvülsanlar kaynaklı nöbetler ve genetik nöbet modellerini önlemektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Gabapentin, oral yoldan uygulandıktan sonra, pik plazma gabapentin konsantrasyonuna 2-3 saatte ulaşır. Doz arttıkça gabapentin biyoyararlanımı (absorbe edilen dozun fraksiyonu) düşmektedir. Oral yoldan uygulanan 300 mg'lık gabapentinin mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %60'tır. Yüksek yağ içerikli diyet dahil olmak üzere yemeğin gabapentinin farmakokinetiği üzerine etkisi yoktur.
Tekrarlanan doz uygulamalarında, gabapentinin farmakokinetiği değişmez.

Klinik çalışmalarda plazma gabapentin konsantrasyonları genellikle 2 µg/mL ve 20 µg/mL arasında olmakla birlikte, bu konsantrasyonlar güvenirlilik veya etkinlik açısından bir gösterge değildir. Farmakokinetik parametreler aşağıda Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3: Her 8 saatte bir uygulamanın ardından gabapentinin ortalama (%RSD) kararlı durum farmakokinetik parametreleri

Farmakokinetik parametre	300 mg (N=7)		400 mg (N=14)		800 mg (N=14)	
C_{maks} (µg/ml)	4.02	(24)	5.74	(38)	8.71	(29)
t_{maks} (saat)	2.7	(18)	2.1	(54)	1.6	(76)
$t_{½}$ (saat)	5.2	(12)	10.8	(89)	10.6	(41)
EAA_{0-8} (µg x saat/ml)	24.8	(24)	34.5	(34)	51.4	(27)
Ae (%)	*	*	47.2	(25)	34.4	(37)

C_{maks} = En yüksek kararlı durum plazma konsantrasyonu
t_{maks} = En yüksek plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi
$t_{½}$ = Eliminasyon yarılanma ömrü
EAA_{0-8} = 0-8 saatlerinde doz sonrası plazma konsantrasyonu/zaman eğri altı alanı
Ae = 0- 8 saatlerinde doz sonrası idrarla değişmeden atılan gabapentin yüzdesi
* = Ölçülmemiştir

Dozların tekrarlanmasıyla, en yüksek plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi (t_{maks}), tek doza göre yaklaşık 1 saat kısalır.

Farmakokinetik çalışmalar, 300-4800mg dozlarında yapılmıştır. En yüksek plazma konsantrasyonu ve eğri altı alanı (EAA) ortalama değerleri, dozla birlikte artış göstermiştir; ancak, bu artış doz artışının hafif altındadır. Her iki parametre için de, 600 mg'a kadar olan dozlarda doğrusallıktan sapma çok hafiftir.

Gabapentin dozlarının tekrarlanmasıyla, kararlı durum plazma düzeylerine tekrarlanan doz başlangıcından itibaren 1-2 gün içinde ulaşılır ve bu düzey doz rejimi süresince devam eder.

Gabapentin tedavisinin optimizasyonu için, aktif maddenin (gabapentin) plazma konsantrasyonunun izlenmesi gerekli değildir.

Dağılım:
Gabapentin plazma proteinlerine bağlanmaz ve dağılım hacmi 57.7 litredir. Epilepsili hastalarda, beyin–omurilik sıvısındaki konsantrasyonu, kararlı durumdaki plazma konsantrasyonlarının yaklaşık %20'sidir. Gabapentin, emziren kadınlarda anne sütünde bulunur.

Biyotransformasyon:
Gabapentinin insanlarda metabolize edilmesi ile ilgili kanıt yoktur. Gabapentin ilaç metabolizmasından sorumlu karma fonksiyonlu hepatik oksidaz enzimlerini indüklemez.

Eliminasyon:
Gabapentin değişmeden renal atılım ile elimine edilir. Gabapentinin eliminasyon yarılanma ömrü ($t_{½}$) 5-7 saattir ve doza bağlı değildir . Gabapentin insanlarda saptanabilir ölçüde metabolize olmadığından, idrarda saptanan ilaç miktarı, gabapentinin biyoyararlanımının

göstergesidir. Oral yoldan 200 mg ^{14}C ile işaretlenmiş gabapentin verildikten sonra, radyoaktivitenin yaklaşık %80'i idrarda ve % 20'si feçeste saptanmıştır.

Yaşlı hastalarda, böbrek fonksiyonlarında yaşa bağlı değişiklikler (kreatinin klerensinin azalması), gabapentinin plazma klerensini azaltır ve yarılanma süresini uzatır. Gabapentinin atılım hızı sabiti, plazma klerensi ve renal klerensi, kreatinin klerensi ile orantılı olarak azalır.

Gabapentin, hemodiyaliz ile plazmadan uzaklaştırılabilir. Böbrek fonksiyonları kısıtlanmış hastalarda veya hemodiyaliz tedavisi uygulananlarda gabapentin dozunun ayarlanması önerilir (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Çocuklarda gabapentin farmakokinetiği, yaşları 1 ay – 12 yıl arasında değişen 50 sağlıklı gönüllü üzerinde çalışılmıştır. Genel olarak mg/kg temelinde doz verildiğinde 5 yaşın üzerindeki çocuklarda plazma gabapentin konsantrasyonları erişkinlerdekine benzer olmuştur.

Ek olarak, yaşları 4-12 arasında olan 24 sağlıklı çocuk üzerinde de farmakokinetik çalışmalar yapılmıştır. Çocuklardaki plazma gabapentin konsantrasyonları, genel olarak erişkinlerdekine benzer bulunmuştur.

Yaşları 1 ay ile 48 ay arasında değişen 24 sağlıklı yenidoğan ve çocuk üzerinde yapılan farmakokinetik bir çalışmada, 5 yaşından daha büyük çocuklara kıyasla yaklaşık olarak %30 daha düşük maruziyet (EAA) elde edilmiş olup, C_{maks} daha düşük ve vücut ağırlığı başına klerens daha yüksek gözlenmiştir.

İntravenöz yoldan uygulamanın ardından gabapentinin plazmadan atılımı en iyi lineer farmakokinetik özellikler ile açıklanabilir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum

Gabapentin biyoyararlanımı (absorbe edilen doz oranı), artan doz ile azalır; bu da biyoyararlanım parametresini (F) (örn. %Ae, CL/F, Vd/F) içeren farmakokinetik parametrelerde doğrusal olmama durumuna neden olur. Eliminasyon farmakokinetiği (CLr ve $t_{1/2}$ gibi F'yi içermeyen farmakokinetik parametreler), en iyi şekilde doğrusal farmakokinetikle açıklanır. Kararlı durum plazma gabapentin konsantrasyonları, tek doz verilerinden öngörülebilir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Karsinojenez:
Gabapentinin karsinojenik etkileri, oral yoldan (diyetle birlikte) iki yıl boyunca farelere 200, 600 ve 2000 mg/kg/gün dozunda, sıçanlara 250, 1000 ve 2000 mg/kg/gün dozunda uygulanarak araştırılmıştır. Sadece en yüksek doz grubundaki erkek sıçanlarda, pankreas tümörlerinin (asiner hücre tümörleri) sıklığında istatistiksel açıdan anlamlı bir artış gözlenmiştir. 2000 mg/kg/gün dozunda sıçanlarda oluşan doruk plazma konsantrasyonları, günde 3600 mg/gün verilen insanlarda oluşan plazma konsantrasyonlarından 10 kat fazladır.
Erkek sıçanlardaki bu pankreas asiner hücre tümörleri, düşük-seviye malignitelerdir, hayatta kalmayı etkilememiş, metastaz yapmamış veya komşu dokulara invazyon göstermemiştir ve eş zamanlı kontrollerde görülenlerle benzer olmuştur. Erkek sıçanlardaki bu pankreas asiner hücre tümörlerinin insanlarda karsinojenik risk ile ilgisi belirsizdir.

Mutajenez:
Gabapentin genotoksik potansiyel göstermemiştir. *İn vitro* olarak memeli hücreleri veya bakteri kullanılarak yapılan miktar tayini testinde gabapentin mutajenik olmamıştır.
Gabapentin memeli hücrelerinde *in vitro* veya *in vivo* olarak yapısal kromozom bozukluklarına neden olmamıştır, hamsterlerde kemik iliğinde mikronukleus oluşumunu tetiklememiştir.

Fertilite Bozukluğu:
2000 mg/kg'a kadar olan dozlarda, sıçanların fertilite veya üremeleri üzerinde hiçbir advers etki gözlenmemiştir (mg/m^2'lik vücut yüzeyi alanına göre maksimum günlük insan dozunun yaklaşık beş katı).

Teratojenez:

Gabapentin kontrollerle karşılaştırıldığında, fare, sıçan veya tavşan yavrularında, 3600 mg olan günlük insan dozunun sırasıyla 50, 30 ve 25 katı dozlarda malformasyon insidansını arttırmamıştır (mg/m^2 insan dozunun sırasıyla 4, 5 veya 8 katı) .

Gabapentin kemirgenlerde; kafatası, vertebralar ile ön ve arka bacaklarda, fetal büyüme geriliğine işaret eden gecikmiş kemikleşmeyi indüklemiştir. Bu etkiler, gebe fareler organogenez sırasında 1000 veya 3000 mg/kg/gün oral dozlar aldığında ve sıçanlara, çiftleşme öncesinde, çiftleşme süresince ve gebelik boyunca 500, 1000 veya 2000 mg/kg verildiğinde ortaya çıkmıştır. Bu dozlar, mg/m^2 esasına göre 3600 mg'lık insan dozunun yaklaşık 1 ila 5 katıdır.

500 mg/kg/gün dozu verilen gebe farelerde hiçbir etki gözlenmemiştir (mg/m^2 esasına göre günlük insan dozunun yaklaşık yarısı).

Sıçanlara 2000/mg/kg/gün dozun verildiği bir fertilite ve genel üreme çalışmasında; 1500 mg/kg/gün dozun verildiği bir teratoloji çalışmasında; 500, 1000 ve 2000 mg/kg/gün dozların verildiği bir doğum öncesi ve doğum sonrası çalışmasında hidroüreter ve/veya hidronefroz insidansında artış gözlenmiştir. Bu bulguların önemi bilinmemektedir; fakat, bunlar gelişim gecikmesi ile ilişkilendirilmiştir. Bu dozlar da mg/m^2 esasına göre 3600 mg'lık insan dozunun yaklaşık 1 ila 5 katıdır.

Tavşanlarda yapılan bir teratoloji çalışmasında, organogenez sırasında verilen 60, 300 ve 1500 mg/kg/gün dozlarında implantasyon sonrası fetal kayıp insidansında artış ortaya çıkmıştır. Bu dozlar, mg/m^2 esasına göre 3600 mg'lık günlük insan dozunun yaklaşık 1/4 ila 8 katıdır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz, monohidrat
Mısır Nişastası
Talk
Jelatin
Titanyum Dioksit (E171)
Sodyum Loril Sülfat
Şellak

İndigo karmin aluminyum lak (E132)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinmemektedir.

6.3. Raf ömrü

36 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC/PVDC aluminyum blister ambalajda.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfızer İlaçları Ltd. Şti.
34347 Ortaköy-İSTANBUL
Tel : 0 212 310 70 00
Faks : 0 212 310 70 58

8. RUHSAT NUMARASI

110/56

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 01/08/2001
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ