

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NEPİTİN® 800 mg Çentikli Film Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir çentikli film tablet 800 mg gabapentin içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet.

Beyaz, bir yüzü düz, diğer yüzünde çentik bulunan oblong film kaplı tablet.

Çentiğin amacı tabletlerin kolay kırılarak, eşit dozlara bölünmesini sağlamaktır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Epilepsi

- Sekonder jeneralize nöbetlerin eşlik ettiği ya da etmediği, parsiyel konvülsiyonlu erişkin ve 12 yaş üstü çocuk hastaların tedavisinde monoterapi (yeni tanı konulan konvülsiyonlu hastaların tedavisi dahil) ya da ek tedavi olarak kullanılır. 12 yaşından küçük çocuklarda monoterapi ile ilgili olarak yeterli deneyim yoktur.

- Sekonder jeneralize konvülsiyonların eşlik ettiği ya da etmediği parsiyel konvülsiyonlu 3 yaş ve daha büyük çocukların ek tedavisinde kullanılır.

Nöropatik ağrı

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Doz şeması

Epilepsi ve nöropatik ağrı tedavisinde NEPİTİN®'in başlangıç dozu aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo 1		
Doz çizelgesi-Başlangıç dozu ayarlaması		
1. Gün	2. Gün	3. Gün
Günde 1 defa 300 mg	Günde 2 defa 300 mg	Günde 3 defa 300 mg

Epilepsi de kullanımı:

Tek başına tedavide: NEPİTİN®'in etkin dozu, üç bölünmüş doz şeklinde alınan 900–3600 mg/gün'dür. Yeni nöbetleri engellemek amacıyla, iki doz arasındaki süre 12 saati aşmamalıdır.

Yetişkinlerde: Tedaviye 300 mg gabapentin ile başlanır. Doz ilk üç gün içerisinde kademeli olarak yükseltilerek etkili bir doza ulaşılır. NEPİTİN® 600 mg Çentikli film tableti, çentik sayesinde eşit iki doza bölerek 300 mg doz ayarlaması yapılır. 1. gün bir defa 300mg, 2.gün iki defa 300 mg ve 3. gün üç defa 300mg'lık gabapentin dozu uygulanarak etkili bir doza birkaç gün içerisinde ulaşılabilir.

Alternatif olarak, 300 mg'lık gabapentin dozunun günde üç kez alınması (günde 900 mg gabapentin) başlangıç dozu olarak önerilmektedir. Daha sonra üç doz bölünmüş olarak 1200 mg/gün'e arttırılabilir. Daha yüksek günlük dozlara ihtiyaç duyulduğunda günde 1800 mg'lık doza ulaşmak için üç defa tek bir NEPİTİN® 600 mg Çentikli Film Tablet, veya günde 2400 mg'lık doza ulaşmak için üç defa tek bir NEPİTİN® 800 mg Çentikli Film Tablet alınması önerilir. Sonrasında bireysel hasta sonuçları ve tolere edilebilirlik göz önünde bulundurularak maksimum doz günde 3600 mg'a kadar yükseltilebilir.

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

Nöropatik ağrıda kullanımı:

Nöropatik ağrı tedavisine tabloda belirtildiği gibi günde bir kere alınan 300 mg doz ile başlanmalı ve 3 gün içinde doz düzenlemesi yapılarak etkili bir doza ulaşılmalıdır.

Alternatif olarak, günde 3 eşit doz bölünerek alınan 900 mg ile de başlanabilir. Sonrasında bireysel hasta sonuçları ve tolere edilebilirlik göz önünde bulundurularak 300 mg'lık doz artışları ile maksimum doza (günde 3600 mg) kadar yükseltilebilir. Hastaların bireysel durumlarına uygun olarak gabapentin dozunun yavaş titresi gerekebilir. Böyle bir durum söz konusu olduğunda, günde 1800 mg'lık doza ulaşmak için gereken minimum süre 1 hafta, günde 2400 mg'lık doza ulaşmak için gereken minimum süre 2 hafta, günde 3600 mg'lık doza ulaşmak için gereken minimum süre 3 haftadır.

Postherpetik nöraljide kullanımı:

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 300 mg gabapentin 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 etkili bir doza birkaç gün içerisinde ulaşılabilir. Ağrının geçmesini sağlamak için tedaviyi takiben günlük doz 1800 mg'a (günde üç bölünmüş doz şeklinde) yükseltilebilir.

Gerekirse, üç bölünmüş doz şeklinde günde 300 mg'lık artışlarla maksimum 3600mg/gün'lük doza kadar ayarlama yapılabilir. İki doz arasındaki süre 12 saati aşmamalıdır.

Diyabetik nöropatide kullanımı:

Diyabetik nöropati tedavisinde gabapentinin etkin dozu, üç bölünmüş doz şeklinde alınan 900–3600 mg/gün'dür.

Postherpetik nöralji gibi nöropatik ağrı tedavisinde gabapentinin etkinlik ve güvenilirliği 5 aydan daha uzun süre için incelenmemiştir. 5 aydan daha uzun süreli tedavi durumlarında tedaviyi yürüten doktor tarafından hastanın klinik durumu değerlendirilmeli ve ilave tedaviye gerek olup olmadığı belirlenmelidir.

Uygulama şekli:

NEPİTİN® oral kullanım içindir, yemeklerle birlikte ya da yiyeceklerden bağımsız olarak çiğnenmeden bir miktar su ile yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyonu bozuk hastalarda azaltılmış doz önerilmektedir. Önerilen dozlar aşağıda verilmiştir:

Kreatinin Klirensi (ml/dakika)	Toplam Günlük Doz (mg) ^a
≥ 80	900-3600
50-79	600-1800
30-49	300-900
15-29	150 ^b -600
<15 ^c	150 ^b -300

^aToplam günlük doz 3 doza bölünür.

^bgün aşırı 300 mg

^cKreatinin klirensi 15ml/dk.'dan küçük olan hastalarda, günlük doz kreatinin klirensi ile orantılı olarak (örn., kreatinin klirensi 7.5 ml/dk olan hastanın günlük dozu, kreatinin klirensi 15 ml/dk olan hastanın günlük dozunun yarısı olmalıdır) azaltılmalıdır.

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. Diyaliz uygulanmayan günlerde NEPİTİN® kullanılmamalıdır.

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan 12 yaşından küçük çocuklarda gabapentin kullanımı incelenmemiştir.

Karaciğer yetmezliği: Karaciğer yetmezliğinde dozaj ayarlamasına gerek yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

3 yaşından küçük çocuklarda ek tedavi ile ilgili olarak yeterli deneyim yoktur.

3–12 yaş arasındaki çocuklarda ek tedavi için başlangıç dozu, üç bölünmüş doz halinde günde 10–15 mg/kg'dır. Takribi 3 gün içinde doz artışı yapılarak etkin doza ulaşılabilir. 5 yaş ve üzeri hastalarda gabapentinin etkin dozu üç bölünmüş doz şeklinde günde 25–35 mg/kg'dır.

3 ve 4 yaşındaki çocuk hastalarda etkin doz, üç bölünmüş doz olarak günde 40 mg/kg'dır. Günde 50 mg/kg'a kadar olan dozlar klinik çalışmalarda iyi tolere edilmiştir. Alınan dozlar arasındaki zaman aralığı 12 saati geçmemelidir.

Postherpetik nöralji tedavisinde gabapentinin etkinlik ve güvenilirliği çocuklar için incelenmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

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

Eğer tedavi sonlandırılacaksa, en az 1 haftada kademeli olarak yapılmalıdır, aniden bırakılırsa, nöbet riski artabilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

NEPİTİN[®], gabapentine (etkin madde) veya içeriğindeki yardımcı maddelerin herhangi birisine aşırı duyarlılığı olan kişilerde kontrendikedir.

Akut pankreatitli hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

Böbrek fonksiyonu bozuk hastalarda gabapentin dozu ayarlanmalıdır.

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

Gabapentinin çocuklarda (3 yaşın altında) kullanımı önerilmemektedir, çünkü bu grup ile ilgili klinik deneyim yetersizdir.

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 epileptikus 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.

Gabapentin tedavisi sırasında hemorajik pankreatitler 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.

Kronik pankreatitte gabapentin kullanımı ile ilgili olarak yeterli deneyim yoktur. Bu durumda gabapentin tedavisine devam etme ya da son verme kararını hekim vermelidir.

Bu ilaçla 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 önerilmektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Gabapentinin alüminyum ve magnezyum içeren antasidlerle birlikte kullanılması, biyoyararlanımını yaklaşık %24 oranında azaltmaktadır. Gabapentinin, alüminyum ve magnezyum içeren antasidlerin alımından yaklaşık iki saat sonra alınması önerilmektedir.

Gabapentin ile fenobarbital, fenitoin, valproik asit ya da karbamazepin arasında hiçbir etkileşim gözlenmemiştir. Morfinin gabapentinin serum düzeylerini arttırdığı bilinmektedir. Bu sebeple hastalar somnolans gibi MSS depresyon belirtilerine karşı dikkatle takip edilmeli ve gerektiğinde gabapentin yada morfin dozu azaltılmalıdır.

Gabapentinin diğer antiepileptik ilaçlar ve noretindron ve/veya etinilestradiol içeren oral kontraseptifler üzerinde hiçbir etkisi yoktur. Eğer, kontraseptif etkinliği azalttığı bilinen antiepileptik ilaçlarla beraber kullanılıyorsa, kontrasepsiyon başarısızlığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Bazı laboratuvar testleri ile yanlış-pozitif okumalar bildirildiğinden (örn, idrar proteini), idrar testi yaptırılması gerekli olduğunda doktora bildirilmelidir.

Simetidin ile birlikte kullanımı, Gabapentin'in renal atılımında klinik açıdan önemli olmayan hafif bir düşüş meydana getirir. Probenesid ile birlikte kullanımında renal atılımda bir değişiklik gözlenmemiştir.

Kediotu, sarı kantaron, kava biberi ve gotu kola ile birlikte alımı santral sinir sistemi depresyonlarını arttırabileceği için gabapentin ile birlikte kullanılmamalıdır.

Çuha çiçeği ile birlikte kullanımı nöbet eşiğini düşürebileceğinden beraber alınmamalıdır.

Alkol, merkezi sinir sistemi ile ilgili bazı yan etkileri (somnolans) şiddetlendirebilir. Bu nedenle eşi zamanlı alınmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyonlara ilişkin bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye: Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hamile kadınlarda kullanımına ilişkin deneyim sınırlı olduğundan, hamilelikte kullanımının güvenilirliği henüz saptanmamıştır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim/ve-veya/ doğum/ ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelik dönemi:

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 orafasiyel 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 dönemi:

Gabapentin'in anne sütünde NEPİTİN®'in terapötik dozları emziren kadınlara uygulandığı takdirde memedeki çocuk üzerinde etkiye neden olabilecek ölçüde atılmaktadır. 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, NEPİTİN® ile tedavi sırasında emzirme durdurulmalıdır. İlacın anne için önemi göz önünde bulundurularak emzirmenin ya da ilacın alımının sona erdirilmesine karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvan deneylerinde, fertilite ve üreme üzerinde hiçbir yan etkisi olmadığı görülmüştür.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Gabapentin, araç ve makine kullanımı üzerinde az ya da orta derecede bir etkiye sahiptir. Santral 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 gerçekleştirmemeleri tavsiye edilmektedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkilerin sıklık gruplandırması şöyledir: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100, < 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000, < 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000, < 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:

Çok yaygın: Viral enfeksiyon

Yaygın: Pnömoni, solunum enfeksiyonu, üriner sistem enfeksiyonu, enfeksiyon, otitis media (orta kulak iltihabı)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Yaygın: Lökopeni

Seyrek: Trombosit azlığı

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Seyrek: Alerjik reaksiyonlar (örn. ürtiker)

Endokrin hastalıkları:

Yaygın: Hiperglisemi

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Yaygın: Anoreksi, iştah artışı

Psikiyatrik hastalıkları:

Yaygın: Düşmanlık duyma, zihin karışıklığı ve duygusal kararsızlık (dayanıksızlık), depresyon, anksiyete, asabiyet, anormal düşünme.

Seyrek: Halüsinasyon

Sinir sistemi hastalıkları:

Çok yaygın: Somnolans, baş dönmesi, ataksi

Yaygın: Konvülsiyon, hiperkinezi, dizartri, amnezi, titreme, uykusuzluk, baş ağrısı, parestezi gibi hisler, hipoestezi, koordinasyon bozukluğu, nistagmus, azalan, artan veya eksik refleksler

Seyrek: Hareket bozukluğu (örn. koreateroz, diskinezi distoni)

Göz hastalıkları:

Yaygın: Görme bozuklukları (ambliyopi ve diplopi), bulanık görme, konjunktivit, nistagmus.

Kulak ve iç kulak hastalıkları:

Yaygın: Vertigo

Seyrek: Kulak çınlaması

Kardiyak hastalıkları:

Seyrek: Çarpıntı

Vasküler hastalıkları:

Yaygın: Hipertansiyon, vazodilatasyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları:

Yaygın: Dispne, bronşit, farenjit, öksürük, rinit

Gastrointestinal hastalıkları:

Yaygın: Kusma, mide bulantısı, diş hastalıkları, dişeti iltihabı, diyare, karın ağrısı, dispepsi, konstipasyon, ağız veya boğaz kuruluğu, mide gazı

Seyrek: Pankreatit

Hepato-bilier hastalıklar:

Seyrek: Hepatit, sarılık

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın: Yüz ödemi, purpura, döküntü, kaşıntı, akne

Seyrek: Stevens-Johnson sendromu, anjiyoödem, multiforme eritem, alopesi

Çok seyrek: Ciddi deri döküntüsü, dudak, gözler, burun ağız ve genital bölgelerde kabartı ve kanamalar

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Yaygın: Artralji, miyaji, sırt ağrısı, seğirme.

Böbrek ve idrar hastalıkları:

Yaygın: İdrar tutamama

Seyrek: Akut renal bozukluk

Üreme sistemi ve göğüs hastalıkları:

Yaygın: İmpotans

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları:

Çok yaygın: Yorgunluk, ateş

Yaygın: Periferik veya jeneralize ödem, yürüme bozukluğu, asteni, ağrı, vücutta kırıklık, grip.

Seyrek: Kesilme reaksiyonları (çoğunlukla anksiyete, insomnia, mide bulantısı, ağrı, terleme), göğüs ağrısı.

Ani ve beklenmeyen ölümler rapor edilmiş olmakla birlikte buna gabapentin ile tedavinin neden olduğu saptanmamıştır.

Araştırmalar:

Yaygın: WBC (Beyaz kan hücresi) sayısının azalması, kilo artışı

Seyrek: Diyabeti olan hastalarda kan şekerinde dalgalanma, yükselmiş karaciğer fonksiyon testleri

Yaralanma ve zehirlenme:

Yaygın: Kazara yaralanma, kırılma, abrazyon

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.

Pediyatrik popülasyon:

Otitis media, solunum sistemi enfeksiyonları, bronşit ve konvülsiyonlar sadece çocuklardaki klinik çalışmalarda raporlanmıştır.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Günde 49 gr'a varan gabapentin doz aşımalarında, akut, hayatı tehdit edici toksisite gözlenmemiştir. Aşırı doz belirtileri; baş dönmesi, çift görme, konuşma bozukluğu, uyuşukluk, uykulu olma ve hafif ishaldir. Bütün hastalar destekleyici bakım ile tamamen iyileşmişlerdir. Gabapentin, plazmadan hemodiyaliz yoluyla tamamen uzaklaştırılabilir. Ancak deneyimler, hemodiyalizin genellikle gerekli olmadığını göstermektedir. Yine de, şiddetli böbrek yetmezliği görülen hastalarda hemodiyaliz uygulanabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Diğer antiepileptikler
ATC kodu: N03AX12

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 yapılan çalışmalar, yeni bir peptid bağlanma bölgesinin anti-epileptik etki ile ilişkili olabileceğini göstermiştir. Gabapentin, tedavi edici derişimlerde, beyindeki benzodiazepin, GABA_A, GABA_B, glutamat, glisin veya N-metil-d-aspartat (NMDA) reseptörleri gibi, bilinen diğer endojen madde veya nörotransmitter reseptörlerine bağlanmamaktadır. Gabapentin, sodyum kanalları ile in vitro etkileşmemektedir, bu açıdan fenitoin ve karbamazepinden farklıdır. Gabapentin, monoamin yapısındaki nörotransmitterlerin in vitro salımında az miktarda bir azalmaya sebep olmaktadır. Sıçanlarda yapılan çalışmalarda, gabapentinin beyin değişik bölgelerinde GABA sentezini arttırdığı gösterilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Gabapentin biyoyararlanımı doza bağlıdır, 300 mg'lık doz alınmasından sonra biyoyararlanım yaklaşık % 60, 800 mg'lık doz alınmasından sonra yaklaşık % 42 olmaktadır. Bunun sebebi emilimin doza bağlı olarak azalmasıdır. Yüksek yağlı gıdaları da içeren besinlerle 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.

Farmakokinetik parametre	300 mg (N=7)		400 mg (N=14)		800 mg (N=14)	
	Ortalama	%CV	Ortalama	%CV	Ortalama	%CV
C _{max} (µg/ml)	4.02	(24)	5.74	(38)	8.71	(29)
t _{max} (saat)	2.7	(18)	2.1	(54)	1.6	(76)
T1/2 (saat)	5.2	(12)	10.8	(89)	10.6	(41)
EAA (0-8) µg.hr/ml	24.8	(24)	34.5	(34)	51.4	(27)
% Ae (%)	NA	NA	47.2	(25)	34.4	(37)

C_{max} = Maksimum kararlı durum plazma konsantrasyonu
t_{max} = C_{max} için zaman
T1/2 = Eliminasyon yarılanma ömrü
EAA (0-8) = 0 ila 8 saat doz sonrası sürede Plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altında kalan kararlı durum alanı
% Ae = 0 ila 8 saat doz sonrası süresinde idrar ile değişmeden atılan doz yüzdesi
NA= Mevcut değildir.
%CV: Değişim katsayısı yüzdesi (Coefficient variation)

Dağılım:

Gabapentinin plazma proteinlerine bağlanma oranı %3'ten küçüktür ve başlangıçtaki dağılım hacmi yaklaşık %57.7 L/kg'dır. Epilepsi hastalarında serebrospinal sıvısındaki gabapentin konsantrasyonları, karşılık gelen en düşük kararlı durum plazma düzeyinin yaklaşık %20'sidir. Emziren kadınların sütlerinde gabapentin görülmektedir.

Biyotransformasyon:

Gabapentin insanlarda metabolize olmamaktadır ve karma fonksiyonlu karaciğer oksidaz enzimlerini uyarmamaktadır. Saptanan bir metaboliti yoktur.

Eliminasyon:

Gabapentin böbrek yoluyla değişmeden atılmaktadır. Eliminasyon yarı ömrü doza bağlıdır ve 5-7 saat arasında değişmektedir. Gabapentinin eliminasyonu en iyi doğrusal farmakokinetik ile açıklanabilir. Yaşlılarda ve böbrek fonksiyonu bozuk olan hastalarda, eliminasyon hızı kreatinin klirensi ile doğru orantılı olarak azalır. Gabapentin hemodiyaliz yoluyla plazmadan uzaklaştırılabilir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan veya hemodiyalize giren hastalarda doz ayarlaması önerilmektedir (Bkz.4.2).

Çocuklarda gabapentin'in farmakokinetiği yaşları 1 ay ile 12 yaş arasında olan 50 sağlıklı kişide tanımlanmıştır. Genel olarak, 5 yaşından büyük çocuklarda gabapentin plazma konsantrasyonu mg/kg baz alınarak doz ayarlaması yapılan yetişkinlerinkiyle benzerlik göstermektedir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Gabapentin biyoyararlanımı (absorbe edilen doz fraksiyonu), biyoyararlanım parametrelerini içeren farmakokinetik parametrelerde, non-lineerliği ifade eden artan doz ile birlikte düşer. Eliminasyon farmakokinetiği, en iyi doğrusal farmakokinetik ile ifade edilir. Kararlı durum gabapentin plazma konsantrasyonları, tek doz verisinden tahmin edilebilir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Karsinojenite

Gabapentin, iki yıl süresince farelere; 200, 600 ve 2000 mg/kg/gün dozlarında ve sıçanlara; 250, 1000 ve 2000 mg/kg/gün dozlarında besin yoluyla verilmiştir. Sadece erkek sıçanlarda en yüksek dozda, pankreatik asiner hücre tümörlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış görülmüştür. Sıçanlarda 2000 mg/kg'daki pik plazma ilaç konsantrasyonları, günde 3600 mg

verilen insanlardaki plazma konsantrasyonlarına göre 10 kat daha yüksektir. Erkek sıçanlarda pankreatik asiner hücre tümörleri düşük seviyede malignitelere, yaşamı etkilemez, metastaz gerçekleşmez ya da çevre dokulara yayılmaz ve eş zamanlı kontrollerde görülenlerle benzerdir. Erkek sıçanlardaki pankreatik asiner hücre tümörlerinin karsinogenik riskle ilişkisine dair insanlarda bir kanıt bulunmamıştır.

Mutajenite

Gabapentin, genotoksik potansiyel göstermez. Bakteri ve memeli hücreleri kullanılarak gerçekleştirilen standart testlerde in vitro olarak mutajenik olmadığı belirlenmiştir. Gabapentin, memeli hücrelerinde in vitro ya da in vivo olarak yapısal kromozom sapmalarına ve hamsterların kemik iliğindeki mikro çekirdek oluşumuna sebep olmaz.

Fertiliteye Etkisi

Sıçanlarda, 2000 mg/kg'ın üzerindeki dozlarda (mg/m^2 vücut yüzey alanına göre insanlar için alınan maksimum günlük dozun yaklaşık olarak beş katı) fertilite ve üreme üzerinde hiçbir yan etkisi olmadığı görülmüştür.

Teratojenite

Gabapentin, insanlar için 3600 mg'lık günlük dozun 50, 30 ve 25 katına kadar olan dozlarda (sırasıyla 4, 5 ve 8 kere, mg/m^2 vücut yüzey alanına göre insanlar için günlük doz), sırasıyla, fare, sıçan ve tavşan yavrularında kontrol grupları ile kıyaslandığında malformasyonları arttırmaz.

Gabapentin, kemirgenlerde kafatasında, vertebrada, ön ve arka bacaklarda geç kemikleşmeye sebep olur; bu da fetal büyüme retardasyonunun göstergesidir. Bu etkiler, gebe farelerde, organogenez sırasında; 1000 ya da 3000 mg/kg/gün dozlarına ulaşıldığında ve önceden 500, 1000 veya 2000 mg/kg dozları verilen sıçanlarda, çiftleşme sırasında ve gebelik süresince ortaya çıkar. Bu dozlar, mg/m^2 vücut yüzey alanına göre insanlar için günlük doz olan 3600 mg'ın yaklaşık 1 ila 5 katıdır.

500 mg/kg/gün dozu verilen gebe farelerde hiçbir etki gözlenmemiştir (mg/m^2 vücut yüzey alanına göre insanlar için günlük dozun yaklaşık olarak $\frac{1}{2}$ 'sidir).

Fertilite ve genel üreme çalışmalarında 2000 mg/kg/gün'lük doz verilen; teratoloji çalışmalarında 2000 mg/kg/gün'lük doz verilen; perinatal ve postnatal çalışmalarda 500,1000 ve 2000 mg/kg/gün dozları verilen sıçanlarda, hidroüreter ve/veya hidronefrozisin artan sıklığı gözlenmiştir. Bu bulguların anlamlılığı bilinmemektedir, ama bu bulgular geç gelişim ile ilişkilidir. Bu dozlar, mg/m^2 vücut yüzey alanına göre insanlar için günlük doz olan 3600 mg'ın yaklaşık 1 ila 5 katıdır.

Tavşanlarda yapılan teratoloji çalışmalarında, organogenez sırasında verilen 60, 300 ve 1500 mg/kg/gün dozlarında post-implantasyon fetal kaybı meydana gelmiştir. Bu dozlar, mg/m^2 vücut yüzey alanına göre insanlar için günlük doz olan 3600 mg'ın yaklaşık 1/4 ila 8 katıdır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Kopovidon
Poloxamer 188
Mısır Nişastası
Magnezyum Stearat

Kaplama maddesi :

Hidroksipropil metil seluloz (5 cps)
Talk.

6.2. Geçimsizlikler

Geçimsizlik yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Al/PVC Blister, 50 tabletlik 10'luk blister ambalajlarda.

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 Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

ALİ RAİF İLAÇ SANAYİ A.Ş.
Eski Büyükdere Caddesi
Dilaver Sokak No:4
34418 Oto Sanayi - 4. Levent/İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

225/51

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 24.06.2010

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

--