

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRAWDZONO
POD WZGLĘDEM
MERYTORYCZNYM

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gabitril, 5 mg, tabletki powlekane

2009-07-08

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana Gabitril zawiera 5 mg tiagabiny – *Tiagabinum* (w postaci chlorowodoru jednowodnego).

Substancje pomocnicze:

Każda tabletki powlekana Gabitril 5 mg zawiera 58 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz: punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Gabitril 5 mg: biała, okrągła, obustronnie wypukła tabletki powlekana z wytłoczoną liczbą „251” na jednej stronie; tabletki niepodzielna.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Tiagabina jako lek przeciwpadaczkowy stosowana jest w leczeniu skojarzonym z innymi lekami przeciwpadaczkowymi napadów częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych, które nie poddawały się leczeniu po zastosowaniu innych leków przeciwpadaczkowych.

Lek można podawać tylko dorosłym i dzieciom powyżej 12 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt jest stosowany doustnie i należy go przyjmować z posiłkiem.

Schemat dawkowania powinien być dostosowany indywidualnie z uwzględnieniem wieku pacjenta, czynności wątroby i przyjmowania innych leków (patrz punkt 4.5).

Początkową dawkę dobową należy przyjąć jednorazowo lub podzielić na dwie dawki. Dobową dawkę podtrzymującą należy podzielić na dwie lub trzy pojedyncze dawki.

Leku nie należy stosować u dzieci do 12 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności (patrz punkt 4.4).

Dorośli i dzieci powyżej 12 lat:

Chorzy przyjmujący leki indukujące enzymy:

Początkowa dawka wynosi 5 do 10 mg/dobę, zwiększana co tydzień o 5 do 10 mg/dobę.

Dawka podtrzymująca wynosi 30 do 50 mg/dobę. Dawki do 70 mg/dobę są dobrze tolerowane.

Chorzy przyjmujący leki nie indukujące enzymów:

Początkowa dawka wynosi 5 do 10 mg/dobę, zwiększana co tydzień o 5 do 10 mg/dobę.

Dawka podtrzymująca wynosi 15 do 30 mg/dobę.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

Podeszły wiek pacjentów nie wpływa znacząco na farmakokinetykę tiagabiny. Nie ma obecnie wystarczającej ilości danych dotyczących stosowania produktu u osób w podeszłym wieku. Zaleca się zatem ostrożne stosowanie leku u chorych w tej grupie wiekowej.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością nerek

Niewydolność nerek nie wpływa znacząco na farmakokinetykę tiagabiny i nie ma konieczności zmniejszania dawki leku.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby

Ponieważ farmakokinetyka tiagabiny u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby zmienia się (patrz punkt 5.2), dawkę produktu Gabitril należy zmniejszyć lub wydłużyć przerwy w podawaniu leku.

4.3 Przeciwwskazania

Produktu Gabitril nie należy stosować w przypadkach:

- stwierdzonej nadwrażliwości na tiagabinę lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
- ciężkiej niewydolności wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ze względu na brak danych, Gabitril nie jest zalecany w napadach uogólnionych, szczególnie w padaczkę idiopatyczną z napadami typu *absence* oraz w zespołach specyficznych np. Lennox – Gastaut. Biorąc pod uwagę oddziaływanie tiagabiny na przewodnictwo GABA-ergiczne oraz dane pochodzące z badań przeprowadzonych na zwierzętach, nie można wykluczyć napadów typu *absence* u pacjentów z napadami uogólnionymi, leczonych tiagabiną.

Leku nie należy stosować u dzieci do 12 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności (patrz punkt 4.2).

Badania porejestracyjne wykazały, że stosowanie produktu Gabitril było związane z wystąpieniem napadów i stanem padaczkowym u pacjentów nie cierpiących na padaczkę. Chociaż napady odnotowano u pacjentów przyjmujących normalne dawki dobowe tiagabiny, większość przypadków odnotowano po przedawkowaniu (patrz punkt 4.9) lub po zbyt szybkim zwiększaniu dawki leku. Innymi czynnikami mogącymi sprzyjać występowaniu napadów u pacjentów nie-epileptycznych mogą być stan zdrowotny pacjenta oraz inne przyjmowane w tym samym czasie leki, które mogą obniżać próg drgawkowy. Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Gabitril nie zostały ustalone dla żadnych innych wskazań, prócz określonych w leczeniu skojarzonym w napadach częściowych lub częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i dzieci powyżej 12 lat, które nie poddawały się leczeniu po zastosowaniu innych leków przeciwpadaczkowych.

Podobnie, jak w przypadku innych leków przeciwpadaczkowych, nagłe odstawienie produktu może spowodować nawrót napadów. Zalecane jest zatem stopniowe zmniejszanie dawki w ciągu 2-3 tygodni.

U pacjentów z poważnymi zaburzeniami zachowania, w tym z depresją i lękiem w wywiadzie, istnieje ryzyko nawrotu dolegliwości w trakcie leczenia produktem Gabitril,

podobnie jak w przypadku innych środków przeciwpadaczkowych. W tych przypadkach zaleca się rozpocząć leczenie małą dawką początkową w warunkach szpitalnych.

U pacjentów leczonych lekami przeciwpadaczkowymi z różnych wskazań, odnotowano przypadki myśli i zachowań samobójczych. Meta-analiza randomizowanych badań z kontrolą placebo leków przeciwpadaczkowych również wskazuje na niewielki wzrost ryzyka myśli i zachowań samobójczych. Nie jest znany mechanizm powstawania tego ryzyka, a dostępne dane nie wykluczają możliwości zwiększonego ryzyka także w przypadku stosowania tiagabiny.

W związku z tym należy uważnie obserwować pacjentów pod kątem oznaki myśli i zachowań samobójczych, a w razie potrzeby rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia. Należy doradzić pacjentom (oraz ich opiekunom), aby skontaktowali się z lekarzem, jeśli pojawiają się symptomy myśli i zachowań samobójczych.

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpadaczkowych, w czasie stosowania tiagabiny u niektórych pacjentów może zwiększyć się częstość napadów lub pojawić nowy typ napadów. Objaw ten może być wynikiem przedawkowania, zmniejszenia stężenia innych leków przeciwpadaczkowych w osoczu, rozwoju choroby lub efektu paradoksalnego.

Istnieją doniesienia o samorzutnym pojawianiu się wybroczyn. Zaleca się wówczas przeprowadzenie badań krwi (w tym oznaczenie liczby płytek krwi).

W czasie leczenia tiagabiną obserwowano rzadkie przypadki zaburzenia pola widzenia. W momencie ich ewentualnego wystąpienia pacjent powinien zgłosić się do okulisty w celu przeprowadzenia odpowiednich badań, w tym badanie pola widzenia.

Ze względu na zawartość laktozy, produktu Gabitril nie należy stosować u pacjentów z dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Stosowanie z lekami wpływającymi na aktywność CYP 3A4/5:

Leki przeciwpadaczkowe, które indukują enzymy wątrobowe (CYP 450), takie jak fenytoina, karbamazepina, fenobarbital i prymidon, przyspieszają metabolizm tiagabiny.

Ryfampicyna (czynnik indukujący CYP) przyspiesza metabolizm tiagabiny.

W przypadku stosowania jednocześnie z jednym lub kilkoma powyżej wymienionymi lekami (przeciwpadaczkowymi, ryfampicyną), należy dostosować dawkowanie tiagabiny: zwiększyć dawkę dobową i (lub) podawać częściej w celu uzyskania odpowiedzi klinicznej.

Stosowanie z lekami nie indukującymi enzymów:

Po podaniu tiagabiny, szacunkowe stężenie w osoczu pacjentów leczonych lekami nie indukującymi enzymów jest dwa razy większe niż u pacjentów otrzymujących leki indukujące enzymy wątrobowe. W celu osiągnięcia podobnej reakcji na tiagabinę, pacjenci leczeni lekami nie indukującymi enzymów powinni otrzymywać mniejsze dawki i w większych odstępach czasu niż pacjenci, którym podaje się leki indukujące enzymy. Pacjenci ci mogą również wymagać wydłużenia czasu osiągnięcia dawki podtrzymującej.

Gabitril nie wpływa w sposób istotny na stężenie w osoczu fenytoiny, karbamazepiny, fenobarbitalu, kwasu walproinowego, warfaryny, digoksyny, teofiliny oraz hormonów wchodzących w skład doustnych środków antykoncepcyjnych.

Cymetydyna nie wpływa na stężenie tiagabiny w osoczu.

4.6 Ciąża i laktacja

W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach nie wykazano teratogenicznego działania tiagabiny. Jednakże po zastosowaniu bardzo dużych dawek tiagabiny w badaniach na zwierzętach wykazano jej okołoporodową i poporodową toksyczność.

Kliniczne doświadczenie ze stosowaniem produktu Gabitril u ciężarnych kobiet jest niewielkie.

Brak danych dotyczących podawania produktu Gabitril w okresie karmienia piersią.

Biorąc pod uwagę powyższe fakty, ostrożność nakazuje nie stosować tiagabiny w okresie ciąży i karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

Stosowanie tiagabiny może powodować zawroty głowy i inne objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego, szczególnie we wstępnej fazie leczenia. W związku z tym specjalne środki ostrożności należy zachować podczas prowadzenia pojazdów i obsługi urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane są łagodne lub umiarkowanie nasilone. Większość działań niepożądanych pojawia się w okresie leczenia początkowego i zwykle są one przemijające.

Częstość występowania działań niepożądanych wyszczególnionych poniżej określana jest jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$).

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: zawroty głowy, drżenia.

Rzadko: niedrgawkowy stan padaczkowy, spowolniony EEG związany ze zbyt szybkim zwiększaniem dawek leku do dawki podtrzymującej.

Nieznana: encefalopatia.

Zaburzenia oka

Rzadko: zaburzenia pola widzenia (patrz punkt 4.4.).

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: biegunka.

Zaburzenia naczyniowe

Często: wybroczyny (patrz punkt 4.4.).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: uczucie zmęczenia.

Zaburzenia psychiczne

Bardzo często: senność, obniżenie nastroju, niepokój, zaburzenia koncentracji.

Często: labilność emocjonalna.

Rzadko: splątanie, reakcje paranoidalne (omamy, pobudzenie, urojenia).

Doniesienia porejestracyjne

Badania porejestracyjne wykazały, że stosowanie tiagabiny we wskazaniach innych niż udowodnione wiązało się z ryzykiem wystąpienia nowych napadów i stanu padaczkowego u pacjentów nie cierpiących na padaczkę (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania produktu Gabitril, podawanego osobno lub w połączeniu z innymi lekami, obejmują napady, w tym stan padaczkowy, u pacjentów z napadami w wywiadzie lub bez napadów, osłupienie, śpiączka, ataksja lub zaburzenia koordynacji, senność, zawroty głowy, splątanie, zaburzenie wymowy, pobudzenie, drgawki kloniczne mięśni, stupor z pojawieniem się zapisu iglica-fala w EEG, drżenia, wymioty i agresywność. Donoszono o depresji oddechowej występującej z napadami.

W badaniach porejestracyjnych, po przedawkowaniu samego produktu Gabitril (dawki do 720 mg), nie odnotowano przypadków zgonów, chociaż pewna liczba pacjentów wymagała intubacji i podtrzymania oddychania w leczeniu stanu padaczkowego.

W przypadku przedawkowania zaleca się zwykle leczenie objawowe. W przypadku ciężkiego przedawkowania może być wymagana hospitalizacja.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe
Kod ATC: N 03 AG 06

Tiagabina jest silnym i selektywnym inhibitorem wychwytu kwasu γ -aminomasłowego przez neurony i komórki gleju.

Stosowanie produktu Gabitril powoduje zwiększenie stężenia GABA w mózgu, głównego hamującego neuroprzekaźnika.

Tiagabina nie wykazuje znaczącego powinowactwa do miejsc wiążących receptorów innych neuroprzekaźników ani miejsc wychwytu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie:

Tiagabina jest szybko i całkowicie wchłaniana z przewodu pokarmowego, całkowita biodostępność wynosi 89%. Stosowanie tiagabiny w czasie posiłku powoduje zmniejszenie w osoczu stężenia maksymalnego i opóźnienie jego wystąpienia, lecz ilościowo wchłanianie leku nie zmienia się.

Dystrybucja:

Objętość dystrybucji wynosi około 1 l/kg. Wiązanie z białkami osocza wynosi około 96%.

Metabolizm/Wydalenie:

Tiagabina jest w znacznym stopniu metabolizowana w organizmie ludzkim, głównie z udziałem zespołu enzymów CYP3A.

Brak dowodów, że tiagabina może indukować lub hamować cytochrom P450.

Natomiast inne leki przeciwpadaczkowe, jak fenytoina, karbamazepina, fenobarbital i prymidon, stosowane razem z tiagabiną, zwiększają jej klirens wątrobowy. Okres półtrwania tiagabiny, który wynosi 7-9 godzin, ulega zmniejszeniu do 2-3 godzin, gdy wymienione leki są stosowane jednocześnie z tiagabiną.

Z moczem w postaci nie zmienionej, ulega wydaleniu mniej niż 1% leku, 14% wydalone jest w postaci dwu izomerów 5-okso-tiolenowych. Pozostała część leku wydalana jest z kałem w postaci metabolitów. Nie są znane aktywne metabolity tiagabiny.

Niewydolność wątroby:

Badania prowadzone u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby wykazały zwiększenie stężenia maksymalnego tiagabiny w osoczu o 50% oraz zwiększenie powierzchni pola pod krzywą o 70%. Okres półtrwania tiagabiny jest wydłużony zależnie od stopnia zaburzenia czynności wątroby, jednak badaniami nie objęto pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3).

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby konieczne jest modyfikowanie dawkowania tiagabiny (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Długotrwałe badania karcynogenności u szczurów ujawniły nieznaczne zwiększenie liczby przypadków gruczolaka wątrobowokomórkowego u samic po stosowaniu tiagabiny w dużych dawkach (200 mg/kg mc.). Tiagabina nie jest genotoksyczna. Znaczenie kliniczne tego zjawiska nie jest znane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

celuloza mikrokryształiczna, kwas askorbowy, laktoza bezwodna, skrobia kukurydziana żelowana, krospowidon, krzemionka koloidalna bezwodna, uwodorniony olej roślinny (Typ I), kwas stearynowy, magnezu stearynian.

Otoczka tabletki:

hypromeloza, hydroksypropyloceluloza, tytanu dwutlenek (E171).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w lodówce, nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Biała butelka HDPE z zamknięciem PP zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci i pojemnikiem ze środkiem pochłaniającym wilgoć.

Opakowanie zawiera 50 tabletek powlekanych po 5 mg tiagabiny.

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Cephalon France
20 rue Charles Martigny
94700 Maisons-Alfort
Francja

8 NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

5 mg: Pozwolenie nr 7644

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

22.04.1998
04.07.2003
04.11.2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2009 -08- 10

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15