KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
GABASET® 600 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Etkin madde:
Gabapentin 600 mg

Yardımcı maddeler:
Laktoz monohidrat (sığır sütünden elde edilen) 46,95 mg

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Film tablet.
Beyaz veya hemen hemen beyaz renkli, oval, bikonveks, iki yüzü çentikli film tablet. Çentik, tabletin 2 eşit parçaya bölünmesini kolaylaştırmaktadır.

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, 100 mg'lık, 300 mg'lık ve 400 mg'lık gabapentin kapsül formları mevcuttur. Ayrıca GABASET®'in diğer formları olan 600 mg ve 800 mg film tablet, çentikli olmasından dolayı başlangıç dozu olarak kırılarak kullanılabilir.

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

GABASET®'in 100, 300, 400 mg'lık dozlarının kapsül formuyla, 600 mg ve 800 mg'lık dozlarının 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, GABASET® antasit uygulamasından en az 2 saat sonra alınmalıdır. Bu gabapentin biyoyararlanımının azalmasını büyük ölçüde engeller (bkz. Bölüm 4.5).

Tedavi süresi klinik duruma bağlıdır. Epilepsi tedavisi normal olarak, uzun süreli tedavi gerektirir. GABASET® 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 adölesanlarda 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 adölesan hastalarda
Klinik çalışmalarda, gabapentinin etkin doz aralığı günde 900-3.600 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 3.600 mg/gün doza artırılabilir. GABASET® dozajının daha yavaş titrasyonu, her bir hasta için uygun olabilir. 1.800 mg/gün dozuna ulaşmak için minimum süre bir hafta; 2.400 mg/gün dozu için toplam 2 hafta; 3.600 mg/gün dozu için ise toplam 3 haftadır. Uzun süreli açık etiketli klinik çalışmalarda 4.800 mg/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 900 mg/gün'dür, bu doz üç eşit doza bölünerek verilmelidir. Gerekli olduğu durumlarda doz maksimum 3.600 mg/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 3.600 mg/gün doza artırılabilir. Gabapentin dozajının daha yavaş titrasyonu, her bir hasta için uygun olabilir. 1.800 mg/gün dozuna ulaşmak için minimum süre bir hafta; 2.400 mg/gün dozu için toplam 2 hafta; 3.600 mg/gün dozu için ise toplam 3 haftadır.

Ağrılı diyabetik nöropati ve post-herpetik nevralji gibi periferik nöropatik ağrının tedavisinde, etkililik ve güvenlilik, 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.

GABASET® film tablet, 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 GABASET® 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 100 mg kapsül formu kullanılabilir.

Tablo 2

Böbrek fonksiyonu kreatinin klirensi(ml/dakika)	Gabapentin toplam günlük doz sınırları[a] (mg/gün)
≥ 80	900-3.600
50-79	600-1.800
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] Toplam 150 mg günlük doz 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 GABASET® 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 GABASET® 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:

GABASET® başlangıç dozu günde üç defa üç eşit doza bölünerek verilen 10-15 mg/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 50 mg/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 GABASET®, bileşimindeki herhangi bir maddeye karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.

GABASET® akut pankreatitli hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
Eozinofili ile birlikte ilaç döküntüsü ve sistemik semptomlar (DRESS sendromu):

Gabapentin içeren antiepileptik ilaç kullanımı sırasında, ciddi, yaşamı tehdit edici, eozinofili ve sistemik semptomlu ilaç döküntüsü gibi sistemik hipersensitivite sendromları görülmüştür (bkz. Bölüm 4.8).

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 etiyoloji 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.

Anaflaksi:
Gabapentin anaflaksiye sebep olabilir. Raporlanan vakalarda nefes almada zorluk; dudaklarda, boğazda ve dilde şişme; acil müdahale gerektiren hipotansiyon gibi semptom ve bulgular bildirilmiştir. Hastalar, anaflaksi belirtileri yaşanması durumunda gabapentin kullanmayı bırakmaları ve acil tıbbi yardım almaları konusunda bilgilendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

İntihar düşüncesi ve davranışı:
Antiepileptik ilaçlarla tedavi edilen hastalarda intihar düşüncesi ve davranışı bildirilmiştir. Ayrıca, antiepileptik ilaçlar ile gerçekleştirilen plasebo kontrollü randomize klinik çalışmaların meta analizinde, bu ilaçların intihar düşüncesi ve davranışı riskinde ufak bir artışa neden olduğu gösterilmektedir. Riskin mekanizması bilinmemektedir ve mevcut bilgi gabapentin için risk artışı ihtimalini dışlamamaktadır.

Hastalar intihar düşüncesi ve davranışı açısından yakından izlenmelidir. İntihar düşüncesi ve davranışı ortaya çıktığında, hasta ve hasta yakınının tıbbi destek alması önerilmelidir.

Nöbetler:
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).

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.

Gabapentin tedavisi, somnolans (uyku hali) ve baş dönmesine neden olabileceğinden, kaza sonucu yaralanmaların (düşme) oranını artırabilir. Pazarlama sonrası raporlarda bilinç kaybı, konfüzyon ve kognitif bozukluk bildirilmiştir. Dolayısıyla hastalar, ilacın tüm potansiyel etkileri konusunda yeterli deneyime sahip oluncaya dek dikkatli olmaları konusunda uyarılmalıdır.

Geriyatrik hastalarda kullanımı (65 yaş üstü):
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.

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

İlaç suistimali ve bağımlılık:
Pazarlama sonrası verilerde ilaç suistimali ve bağımlılık vakaları bildirilmiştir. Daha önce ilaç kötüye kullanım hikayesi olan hastalar dikkatlice değerlendirilmeli ve ilaç kullanma isteği, doz arttırımı, tolerans gelişmesi gibi olası gabapentin suistimali belirtilerine karşı gözlenmelidir.

Opioidler ve diğer Santral Sinir Sistemi depresanlarının birlikte kullanımı:
Opioid ve santral sinir sistemi depresanları ile eş zamanlı tedavi alan hastalar, somnolans, sedasyon ve solunum baskılanması gibi santral sinir sistemi depresyonu belirtileri açısından dikkatle izlenmelidir. Gabapentin ve morfin tedavisini eş zamanlı alan hastalarda gabapentin konsantrasyonunda artış olabilir. Gabapentin veya morfinin dozu uygun şekilde azaltılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

SSS depresyonu riski nedeniyle gabapentin opioidlerle birlikte kullanılırken dikkatli olunması önerilir. Opioid kullanıcılarının popülasyona dayalı, gözlemsel, iç içe geçmiş vaka kontrol çalışmasında, opioidlerin ve gabapentinin birlikte kullanılması, tek başına opioid kullanımına kıyasla opioidle ilişkili ölüm riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (ayarlanmış olasılık oranı [aOR], 1,49 [%95 GA, 1,18 ila 1,88, $p<0,001$]).

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).

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

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.

Solunum depresyonu:
Gabapentin ciddi solunum depresyonu ile ilişkilendirilmiştir. Solunum fonksiyonu sıkıntılı olanlar, solunum veya nörolojik hastalığı olanlar, böbrek yetmezliği olanlar, eş zamanlı olarak santral sinir sistemi depresanı kullananlar ve yaşlılar bu ciddi advers reaksiyon açısından daha yüksek risk taşıyabilir. Bu hastalarda doz ayarlaması gerekebilir.

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.

GABASET® laktoz içerdiği için, nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri
Opioidlerin de içinde bulunduğu SSS depresanlarının gabapentinle birlikte kullanımına bağlı olarak, solunum baskılanması, sedasyon ve ölüm ile ilgili spontan ve literatür vaka raporları bulunmaktadır. Bu raporların bazılarında, özellikle dayanıksız hastalarda, yaşlı hastalarda, altta yatan ciddi solunum sistemi hastalığı olanlarda, eş zamanlı olarak birden fazla ilaç kullananlarda ve madde kullanım bozukluğu olanlarda, gabapentin ve opioidlerin eş zamanlı kullanımı ile ilgili endişeler belirtilmiştir.

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 nedenle morfin ile eş zamanlı gabapentin kullanması gereken hastalar somnolans, sedasyon ve solunum depresyonu gibi merkezi sinir sistemi (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 kullanılmasının 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 arttırabileceği için birlikte kullanılmamalıdır.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)
Çocuk sahibi olma potansiyelindeki kadınlar için iyi ve etkili bir kontrasepsiyon metodunun verilmesi uygundur.

Gebelik dönemi
Epilepsi ve antiepileptik ilaçların riskleri hakkında genel bilgi:

Antiepileptik ilaçlar ile tedavi gören annelerin bebeklerinde defekt görülme riski 2-3 kat artmaktadır. En sık bildirilenler; yarık dudak, kardiyovasküler malformasyonlar ve nöral tüp defektleridir. Birden çok antiepileptik ilaç kullanımı, monoterapiye göre konjenital malformasyon bakımından daha yüksek risk ile ilişkili olabilir. Bu nedenle mümkünse

monoterapinin tercih edilmesi önem taşımaktadır. Hamile kalma veya çocuk doğurma ihtimali bulunan kadınlara doktor tavsiyesi verilmeli ve hamile kalmayı planlayan kadınların antiepileptik ilaç kullanma gereksinimleri değerlendirilmelidir. Antiepileptik ilaçların birdenbire kesilmesinden kaçınılmalıdır çünkü çocuk ve anne açısından ciddi sonuçlar doğurabilecek ani nöbet görülmesine neden olabilir. Epilepsi hastası annelerin çocuklarında büyüme geriliği nadiren gözlenmiştir. Büyüme geriliğinin sebebinin (genetik faktörler, sosyal faktörler, annede epilepsi varlığı ya da antiepileptik ilaç kullanımı) ayrıştırılabilmesi mümkün değildir.

Gabapentin ile ilişkili risk:
Gabapentin insan plasentasından geçer.
Gabapentinin gebelerde kullanımı ile ilgili sınırlı veri vardır/yeterli bilgi yoktur.
Hayvan çalışmalarında üreme toksisitesi gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Gabapentin, anne için potansiyel yararı fetusa olan potansiyel riskten açıkça fazla olmadığı sürece hamilelik sırasında kullanılmamalıdır.

Gebelik sırasında alındığında, konjenital malformasyon oluşma riskinin epilepsinin kendisine mi, gabapentin kullanımına mı yoksa eş zamanlı alınan antiepileptik ilaçların varlığıyla nedensel olarak 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 dikkatli kullanılmalıdır. Gabapentin emziren annelerde beklenen yarar risklerden kesinlikle daha fazlaysa kullanılmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite
2.000 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).

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 (≥1/10), yaygın (≥1/100 ve <1/10), yaygın olmayan (≥1/1.000 ile <1/100), seyrek (≥1/10.000 ile <1/1.000 ve çok

seyrek (<1/10.000), 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. Pazarlama sonrası deneyimlerde bildirilmiş ilave yan etkiler "bilinmiyor" başlığı altında italik olarak belirtilmiştir.

Enfeksiyon ve enfestasyonlar

Çok yaygın : Viral enfeksiyon
Yaygın : Pnömoni, solunum yolu enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu, enfeksiyon, otitis media

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın : Lökopeni
Bilinmiyor : *Trombositopeni*

Bağışıklık sistemi hastalıkları

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, anaflaksi (bkz. Bölüm 4.4)*

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın : Anoreksi, iştah artışı
Yaygın olmayan : Hiperglisemi (genellikle diyabetli hastalarda gözlenir)
Seyrek : Hipoglisemi (genellikle diyabetli hastalarda gözlenir)
Bilinmiyor : *Hiponatremi*

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın : Saldırganlık, konfüzyon ve duygu durumda değişkenlik, depresyon, anksiyete, sinirlilik, düşünce bozuklukları
Yaygın olmayan : Ajitasyon
Bilinmiyor : *Halusinasyonlar*

Sinir sistemi hastalıkları

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, mental bozukluk
Seyrek : Bilinç kaybı

Bilinmiyor : *Diğer hareket bozuklukları (örn; koreoatetoz, diskinezi, distoni)*

Göz hastalıkları
Yaygın : Ambliyopi, diplopi gibi görme bozuklukları

Kulak ve iç kulak hastalıkları
Yaygın : Vertigo
Bilinmiyor : *Tinnitus*

Kardiyak hastalıklar
Yaygın olmayan : Çarpıntı

Vasküler hastalıklar
Yaygın : Hipertansiyon, vazodilatasyon

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar
Yaygın : Dispne, bronşit, farenjit, öksürük, rinit
Seyrek : Solunum depresyonu

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın : Kusma, bulantı, dişle ilgili bozukluklar, gingivit, diyare, karın ağrısı, dispepsi, konstipasyon, ağız veya boğaz kuruluğu, gaz
Yaygın olmayan: Disfaji
Bilinmiyor : *Pankreatit*

Hepato-bilier hastalıklar
Bilinmiyor : *Hepatit, sarılık*

Deri ve deri altı doku hastalıkları
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 (bkz. Bölüm 4.4)*

Kas-iskelet sistemi bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları
Yaygın : Artralji, miyalji, sırt ağrısı, tik
Bilinmiyor : *Rabdomiyoliz, miyoklonus*

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Bilinmiyor : *Akut renal yetmezlik, inkontinans*

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın : İmpotans

Bilinmiyor : *Meme hipertrofisi, jinekomasti, seksüel disfonksiyon (libido değişiklikleri, boşalma bozuklukları, orgazm olamama gibi)*

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 : *Kan kreatinin fosfokinaz seviyesinde artış*

Yaralanma ve zehirlenme

Yaygın : Kazara yaralanma, kırık, sıyrıklar

Yaygın olmayan : Düşme

Gabapentin tedavisi sırasında akut pankreatit vakaları rapor edilmiştir. Gabapentinle ilişkisi bilinmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).

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 popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Solunum yolu enfeksiyonları, orta kulak enfeksiyonu, konvülsiyon ve bronşit yalnızca çocuklar ile yürütülen klinik çalışmalarda bildirilmiştir. Ek olarak, çocuklarla yürütülen klinik çalışmalarda agresif davranışlar ve hiperkinezi yaygın olarak raporlanmıştır.

Geriyatrik popülasyon:

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 gözlenenden farklı bir yan etki profiline işaret etmemektedir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar için

doz ayarlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr, tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

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, bilinç kaybı, letarji, disartri, sedasyon ve hafif diyaredir. Bütün hastalar tam destekleyici bakım ile değerlendirilmelidir. Doz aşımında yüksek dozlarda gabapentinin absorpsiyonunun azalması ilaç absorpsiyonunu 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 8.000 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

Etki mekanizması:
Gabapentin kolaylıkla beyne girer ve bir takım epilepsi hayvan modellerinde nöbetleri engeller. Gabapentin $GABA_A$ veya $GABA_B$ reseptörlerine afinite göstermez ve GABA metabolizmasını değiştirmez. Beynin diğer nörotransmiter reseptörlerine bağlanmaz ve sodyum kanalları ile etkileşime girmez. Gabapentin, beyinde voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının $alfa_2$delta alt üniteleri ile ilişkili bağlanma bölgelerine yüksek afinite ile bağlanır ve $alfa_2$delta alt ünitelerine olan bu bağlanmanın gabapentinin hayvanlarda antiepileptik

etkisinin sebebi olduğu düşünülebilir. Geniş tarama paneli alfa$_2$delta dışında herhangi bir ilaç hedefi önermez.

Çeşitli klinik öncesi modellerden elde edilen veriler, gabapentinin farmakolojik aktivitesinin alfa$_2$delta'ya bağlanma aracılığıyla merkezi sinir sistemindeki uyarıcı nörotransmiterlerin salınmasındaki azalma ile meydana gelebileceği konusunda bilgi verir. Bu durum gabapentinin antiepileptik aktivitesinin temelini oluşturur. Gabapentinin bu aktiviteleri ile insanlardaki antikonvülsan etkileri arasındaki ilişki araştırma konusudur.

Gabapentin ayrıca birçok klinik öncesi hayvan ağrı modellerinde etkililik gösterir. Gabapentinin alfa$_2$delta alt ünitelerine spesifik olarak bağlanmasının hayvan modellerindeki analjezik aktiviteden sorumlu olabilecek çeşitli faaliyetler ile sonuçlanabileceği düşünülmektedir. Gabapentinin analjezik aktivitesi, spinal kord ve beynin üst merkezindeki inen ağrı inhibitör yolakları ile meydana gelir. Bu preklinik özelliklerin insanlardaki etkisi bilinmemektedir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Yaşları 3 ila 12 arasında değişen parsiyel konvülsiyonlu pediyatrik hastaların ek tedavisi için yürütülen bir klinik çalışmada plasebo ile karşılaştırıldığında gabapentin lehine; %50 cevap oranında sayı ile ifade edilebilen ancak istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir fark göstermiştir. Yaşa bağlı yanıt oranının ek post-hoc analizinde, hem devamlı veya hem de ikiye ayrılmış değişkende (3-5 ve 6-12 yaş gruplarında) yaşın istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi ortaya çıkmamıştır. Ek post-hoc analizinden alınan veriler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Tedaviye cevap (≥ %50 iyileşme) ve yaş MITT* popülasyonu			
Yaş kategorisi	Plasebo	Gabapentin	P değeri
<6	4/21 (%19,0)	4/17 (%23,5)	0,7362
6 ila 12 yaş arası	17/99 (%17,2)	20/96 (%20,8)	0,5144

*Modifiye edilmiş tedavi yönelmeli popülasyon, hem başlangıçta hem de çift kör fazda, 28 gün boyunca nöbet kayıt günlüğü tutulan ve çalışma ilacına randomize edilmiş tüm hastalar olarak tanımlanmıştır.

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 mikrogram/mL ve 20 mikrogram/mL arasında olmakla birlikte, bu konsantrasyonlar güvenirlilik veya etkinlik açısından bir gösterge değildir. Farmakokinetik parametreler aşağıda Tablo 3'te verilmiştir.

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

Farmakokinetik parametre	300 mg (n=7)		400 mg (n=14)		800 mg (n=14)	
	Ortalama	% Varyasyon katsayısı	Ortalama	% Varyasyon katsayısı	Ortalama	% Varyasyon katsayısı
C_{maks} (mikrogram/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} (mikrogram 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

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 karışık 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.

Yaşlı hastalarda ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda gabapentin plazma klirensi

azalır. Gabapentin eliminasyon hız sabiti, plazma klirensi ve böbrek klirensi, kreatinin klirensi ile doğru orantılıdır.

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

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 klirens 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 $t_{½}$ 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 2.000 mg/kg/gün dozunda, sıçanlara 250, 1.000 ve 2.000 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. 2.000 mg/kg/gün dozunda sıçanlarda oluşan doruk plazma konsantrasyonları, günde 3.600 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 standart miktar tayini testlerinde 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:
2.000 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, 3.600 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 1.000 veya 3.000 mg/kg/gün oral dozlar aldığında ve sıçanlara, çiftleşme öncesinde, çiftleşme süresince ve gebelik boyunca 2.000 mg/kg verildiğinde ortaya çıkmıştır. Bu dozlar, mg/m^2 esasına göre 3.600 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 2.000 mg/kg/gün dozun verildiği bir fertilite ve genel üreme çalışmasında; 1.500 mg/kg/gün dozun verildiği bir teratoloji çalışmasında; 500, 1.000 ve 2.000 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 3.600 mg'lık insan dozunun yaklaşık 1 ila 5 katıdır.

Tavşanlarda yapılan bir teratoloji çalışmasında, organogenez sırasında verilen 60, 300 ve 1.500 mg/kg/gün dozları verilen gebe tavşanlarda implantasyon sonrası fetal kayıp insidansında artış ortaya çıkmıştır. Bu dozlar, mg/m^2 esasına göre 3.600 mg'lık günlük insan dozunun yaklaşık 0,3 ila 8 katıdır. Güvenirlik marjları bu etkilerin insanlarda oluşturduğu riskleri göz ardı etmek için yetersizdir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mısır nişastası
Kopovidon
Poloksamer
Laktoz monohidrat (sığır sütünden elde edilen)
Kolloidal silikon dioksit
Talk [E553(b)]
Magnezyum stearat (E572)
Polivinil alkol
Titanyum dioksit (E171)
Polietilen glikol

6.2. Geçimsizlikler

Bilinmemektedir.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

50 film tablet içeren Alüminyum folyo – PVC/PE/PVDC blister ve karton kutu ambalaj.

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

Ad : Biofarma İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.
Adres : Akpınar Mah. Osmangazi Cad. No: 156
Sancaktepe / İSTANBUL
Telefon : (0216) 398 10 63
Faks : (0216) 398 10 20

8. RUHSAT NUMARASI

236/83

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 04.11.2011
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ