RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Gabitril 5 mg compresse rivestite con film
Gabitril 10 mg compresse rivestite con film
Gabitril 15 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film di Gabitril 5 mg contiene:
tiagabina 5 mg (come cloridrato monoidrato)

Ogni compressa rivestita con film di Gabitril 10 mg contiene:
tiagabina 10 mg (come cloridrato monoidrato)

Ogni compressa rivestita con film di Gabitril 15 mg contiene:
tiagabina 15 mg (come cloridrato monoidrato)

Eccipiente(i) con effetti noti:
Ogni compressa rivestita con film di Gabitril 5 mg contiene 58 mg di lattosio.
Ogni compressa rivestita con film di Gabitril 10 mg contiene 117 mg di lattosio.
Ogni compressa rivestita con film di Gabitril 15 mg contiene 174 mg di lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

La compressa rivestita con film di Gabitril 5 mg è bianca, rotonda, biconvessa, con "251" inciso su un lato.
La compressa rivestita con film di Gabitril 10 mg è bianca, ovale, biconvessa, con "252" inciso su un lato.
La compressa rivestita con film di Gabitril 15 mg è bianca, ovale, biconvessa, con "253" inciso su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento, in aggiunta ad altri antiepilettici, delle crisi convulsive parziali con o senza generalizzazione secondaria, non controllate in maniera soddisfacente da altri medicinali antiepilettici.

Il medicinale deve essere usato soltanto in pazienti adulti e negli adolescenti di età superiore a 12 anni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia
La titolazione rapida e/o elevati incrementi del dosaggio di tiagabina possono non essere ben tollerati e devono essere evitati (vedere paragrafo 4.4).

Documento reso disponibile da AIFA il 26/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Popolazione pediatrica al di sotto dei 12 anni di età

Data la mancanza di dati sulla sicurezza e l'efficacia, l'uso della tiagabina non è raccomandato per i bambini di età inferiore a 12 anni (vedere paragrafo 4.4).

Adulti e adolescenti di età superiore ai 12 anni:

Gli schemi di dosaggio devono essere aggiustati in base alle caratteristiche specifiche del paziente quali età, funzionalità epatica e assunzione concomitante di altri medicinali (vedere paragrafo 4.5).

La dose giornaliera iniziale deve essere assunta come dose singola o suddivisa in due dosi. La dose di mantenimento giornaliera deve essere suddivisa in due o tre dosi singole.

In associazione a medicinali induttori enzimatici:

La dose iniziale è di 5-10 mg/die di tiagabina, seguita da una titolazione della dose con incrementi settimanali di 5-10 mg/die per raggiungere la dose di mantenimento.

La dose di mantenimento usuale in pazienti che assumono medicinali induttori enzimatici é di 30-50 mg/die. Dosi fino a 70 mg/die sono ben tollerate.

In associazione a medicinali non induttori enzimatici:

La dose iniziale è di 5-10 mg/die di tiagabina, seguita da una titolazione della dose con incrementi settimanali di 5-10 mg/die per raggiungere la dose di mantenimento.

Pazienti anziani:

Le proprietà farmacocinetiche della tiagabina non sembrano essere modificate in modo significativo nei pazienti anziani. Tuttavia, le informazioni disponibili sull'uso di Gabitril in pazienti anziani sono limitate. È quindi raccomandata cautela nell'uso della tiagabina in questo gruppo di età.

Pazienti con insufficienza renale:

L'insufficienza renale non modifica la farmacocinetica della tiagabina, quindi il dosaggio in questo tipo di pazienti non deve essere modificato.

Pazienti con compromissione della funzione epatica:

La tiagabina viene metabolizzata nel fegato e, dato che la farmacocinetica della tiagabina in pazienti con una compromissione della funzionalità epatica di grado da lieve a moderato viene modificata (vedere paragrafo 5.2), il dosaggio di Gabitril deve essere aggiustato riducendo le dosi individuali e/o prolungando l'intervallo tra le dosi.

Modo di somministrazione

Gabitril è somministrato per via orale e deve essere assunto con i pasti.

4.3 Controindicazioni

Gabitril non deve essere usato in caso di:

- Ipersensibilità alla alprincipioattivoo ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Funzione epatica gravemente compromessa.
- Associazione con l'Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Documento reso disponibile da AIFA il 26/05/2017

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

In assenza di dati clinici, Gabitril non è generalmente raccomandato nell'epilessia generalizzata, in modo particolare nelle forme idiopatiche con assenze e nella sindrome di Lennox Gastaut o forme simili. Inoltre, in pazienti con epilessia generalizzata trattati con Gabitril non può essere escluso un rischio di aggravamento delle assenze in base al meccanismo di azione GABAergico della tiagabina ed ai dati degli studi sull'animale.

Non è raccomandato l'uso della tiagabina in bambini di età inferiore ai 12 anni data la mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia (vedere paragrafo 4.2)

Da studi successivi alla commercializzazione è emerso che l'uso di Gabitril è stato associato all'insorgenza di nuovi tipi di crisi convulsive e a stato di male epilettico in pazienti non epilettici. Sebbene crisi convulsive siano state riportate in pazienti che assumevano dosi giornaliere normali di tiagabina, molti dei casi sono stati riportati in contesti di sovradosaggio (vedere paragrafo 4.9) o dopo una fase di titolazione del dosaggio troppo rapida. Altri fattori confondenti che possono avere contribuito all'insorgenza di crisi convulsive in pazienti non epilettici comprendono condizioni mediche generali o assunzione concomitante di medicinali che possono abbassare la soglia di insorgenza delle crisi convulsive.

La titolazione rapida e/o elevati incrementi della dose di tiagabina possono non essere ben tollerati e devono essere evitati (vedere paragrafo 4.2).

Come per tutti gli altri medicinali antiepilettici l'interruzione repentina del trattamento può causare la ricorrenza di crisi convulsive. Si raccomanda perciò di ridurre la dose gradualmente in un periodo di 2-3 settimane.

In pazienti nei quali siano noti gravi problemi comportamentali, comprendendo tra questi l'ansia generalizzata e la depressione, c'è il rischio di ricomparsa di questi sintomi durante il trattamento con Gabitril, come si può osservare con altri medicinali antiepilettici. Pertanto, il trattamento deve essere iniziato con basse dosi iniziali sotto attenta osservazione clinica.

Ideazione e comportamento suicidario sono stati riportati in pazienti trattati con medicinali antiepilettici in diverse indicazioni. Una meta-analisi di studi randomizzati controllati con placebo, con medicinali antiepilettici ha anche mostrato un piccolo aumento nel rischio di ideazione e comportamento suicidario. Il meccanismo di tale rischio non è noto e i dati disponibili non escludono la possibilità di rischio accresciuto per tiagabina. Pertanto i pazienti devono essere monitorati per quanto riguarda segni di ideazione e comportamento suicidario e si deve prendere in considerazione un trattamento appropriato.
I pazienti (e coloro che se ne prendono cura) devono essere avvisati di cercare consiglio medico, se dovessero insorgere ideazione e comportamento suicidario.

Come con altri medicinali antiepilettici, alcuni pazienti possono manifestare con tiagabina un aumento nella frequenza delle crisi convulsive o l'insorgenza di nuovi tipi di crisi convulsive. Questi fenomeni possono essere la conseguenza di un sovradosaggio, di una diminuzione delle concentrazioni plasmatiche degli antiepilettici utilizzati in concomitanza, di una progressione della malattia o di un effetto paradosso.

Sono state riportate ecchimosi spontanee. Quindi, se si osservano ecchimosi, deve essere effettuato un emocromo totale comprendente la conta piastrinica.

Con tiagabina sono stati osservati rari casi di difetti del campo visivo. Se si manifestano sintomi visivi, il paziente deve essere visitato da un oftalmologo per un ulteriore esame

Documento reso disponibile da AIFA il 26/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

comprendente la perimetria.

A causa della presenza di lattosio, i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di Gabitril non sono state stabilite per indicazioni diverse dal trattamento, in aggiunta ad altri antiepilettici, delle crisi convulsive parziali, con o senza generalizzazione secondaria, non controllate in maniera soddisfacente con altri medicinali antiepilettici, in adulti o adolescenti di età superiore a 12 anni.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Uso concomitante con medicinali che coinvolgono nel metabolismo il CYP 3A4/5:
I medicinali antiepilettici che inducono gli enzimi epatici (CYP 450), come fenitoina, carbamazepina, fenobarbitale e primidone, accelerano il metabolismo della tiagabina.

L'associazione di tiagabina con l'Erba di San Giovanni *(Hypericum perforatum)* può portare ad una minore esposizione e ad una mancanza di efficacia di tiagabina, dovute ad una potente induzione del CYP3A4 da parte dell'Erba di San Giovanni (che aumenta il metabolismo della tiagabina). Quindi, l'associazione di tiagabina con l'Erba di San Giovanni è controindicata (vedere anche paragrafo 4.3).

La rifampicina (induttore del CYP) aumenta il metabolismo della tiagabina.
In caso di associazione con uno o più di questi medicinali (antiepilettici, rifampicina), la dose di tiagabina può essere adattata: aumentare la dose giornaliera e/o somministrare più frequentemente per raggiungere la risposta clinica.

Uso concomitante con medicinali non induttori:
Dopo somministrazione di una determinata dose di tiagabina, il valore stimato della concentrazione nel plasma in pazienti che non sono trattati con induttori enzimatici è più del doppio rispetto a quello di pazienti trattati con medicinali induttori enzimatici. Per consentire alla tiagabina di raggiungere esposizioni sistemiche simili, i pazienti che non sono trattati con induttori enzimatici necessitano di dosi di tiagabina inferiori e meno frequenti di quelle dei pazienti trattati con medicinali induttori enzimatici. Questi pazienti possono richiedere anche una titolazione della tiagabina più lenta di quella dei pazienti trattati con medicinali induttori enzimatici.

Gabitril non ha alcun effetto clinicamente significativo sulla concentrazione plasmatica di fenitoina, carbamazepina, fenobarbitale, valproato, warfarin, digossina, teofillina e ormoni presenti nei contraccettivi orali.
La cimetidina non presenta effetto clinicamente significativo sui livelli plasmatici della tiagabina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gli studi sugli animali non hanno mostrato un effetto teratogeno della tiagabina. Gli studi sugli animali, tuttavia, hanno rivelato una tossicità della tiagabina a dosi molto alte nel periodo peri- e post-natale.

Documento reso disponibile da AIFA il 26/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Gravidanza
L'esperienza clinica dell'uso di Gabitril in donne in gravidanza è limitata.

Allattamento
Non vi sono informazioni sull'uso di Gabitril durante l'allattamento al seno.
Di conseguenza, come misura cautelativa è preferibile non usare Gabitril durante la gravidanza o l'allattamento al seno.

Fertilità
Non vi sono dati sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Gabitril può causare capogiri o altri sintomi neurologici centrali, specialmente durante il trattamento iniziale. Pertanto si deve usare cautela durante la guida di veicoli o l'utilizzo di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli eventi avversi sono generalmente da lievi a moderati. La maggior parte si verificano durante la fase di titolazione del dosaggio e sono spesso transitori (vedere paragrafo 4.2) .

La frequenza delle reazioni avverse sottoindicate è definita usando la seguente convenzione:
molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1.000, <1/100);
raro (≥1/10.000, <1/1.000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Disturbi psichiatrici
Molto comune: Umore depresso, Nervosismo, Difficoltà di concentrazione mentale.
Comune: Labilità emotiva.
Raro: Confusione, Reazioni paranoidi (allucinazione, agitazione e delirio).

Patologie del sistema nervoso
Molto comune: Capogiro, Tremore, Sonnolenza.
Raro: Stato epilettico non convulsivo.
Non nota: Encefalopatia.

Patologie dell'occhio
Raro: Difetti del campo visivo (vedere paragrafo 4.4).

Patologie gastrointestinali
Molto comune: Nausea.
Comune: Diarrea, dolore addominale.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Comune: Ecchimosi.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Molto comune: Stanchezza.

Documento reso disponibile da AIFA il 26/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Esami diagnostici
Raro: rallentamento del tracciato EEG associato ad una fase rapida di titolazione del dosaggio o ad un incremento della dose di tiagabina.

Dati post marketing:

Da studi successivi alla commercializzazione è emerso che l'uso di Gabitril è stato associato all'insorgenza di nuovi tipi di crisi convulsive e a stato epilettico in pazienti non epilettici trattati con tiagabina per un'indicazione non approvata (vedere paragrafo 4.4).

Durante l'esperienza post-marketing, sono stati riportati casi di visione offuscata, vomito, atassia, andatura anomala, compromissione della parola, ostilità, insonnia, dermatite bollosa, eruzioni vesciculobollose e contrazione muscolare.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

I sintomi che più frequentemente accompagnano il sovradosaggio di Gabitril, come monoterapia o in combinazione con altri medicinali, comprendono le crisi convulsive, tra cui lo stato di male epilettico, in pazienti con e senza disturbi convulsivi di base, mutismo ed apparente assenza del paziente, coma, stupor con complesso punta-onda, encefalopatia, sonnolenza, mioclono, tremori, atassia o difficoltà di coordinamento dei movimenti, capogiri, compromissione della parola, ostilità, agitazione, vomito.
Nel contesto delle crisi convulsive è stata riscontrata depressione respiratoria.

Dalle esperienze raccolte dopo la commercializzazione, non sono stati riportati casi letali di sovradosaggio riguardanti l'uso di Gabitril in monoterapia (dosi fino a 720 mg) sebbene per un certo numero di pazienti siano stati necessari intubazione e supporto ventilatorio nell'ambito della gestione del loro stato epilettico.

In caso di sovradosaggio si raccomanda il trattamento sintomatico standard. Il ricovero ospedaliero può essere raccomandato in caso di sovradosaggio grave.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiepilettici/derivati degli acidi grassi
Codice ATC: N03AG06
La tiagabina è un inibitore potente e selettivo della ricaptazione del GABA nei neuroni e nelle cellule gliali. Il trattamento con Gabitril porta ad un aumento del livello cerebrale di GABA, il più importante neurotrasmettitore inibitorio cerebrale.
La tiagabina non ha affinità di legame significativa per i siti di legame e/o captazione dei recettori degli altri neurotrasmettitori.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Documento reso disponibile da AIFA il 26/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Assorbimento
La tiagabina è assorbita rapidamente e virtualmente in maniera completa nel tratto gastrointestinale, con una biodisponibilità assoluta dell'89%. L'assunzione di Gabitril col cibo comporta un picco di concentrazione plasmatico più basso ed un ritardo del picco stesso, ma non altera la quantità totale assorbita.

Distribuzione
Il volume di distribuzione è circa 1 l/Kg.
Il legame della tiagabina con le proteine plasmatiche è del 96% circa.

Biotrasformazione/Eliminazione
La tiagabina è ampiamente metabolizzata nell'uomo, principalmente dal sistema enzimatico epatico CYP3A.
Non ci sono prove che la tiagabina causi induzione o inibizione del citocromo P450. Al contrario, altri antiepilettici come fenitoina, carbamazepina, fenobarbitale e primidone aumentano la clearance epatica della tiagabina quando somministrati contemporaneamente. L'emivita plasmatica della tiagabina, che è normalmente 7-9 ore, si riduce a 2-3 ore in associazione a queste sostanze.
È escreta nelle urine immodificata per meno dell'1% e come due isomeri 5-oxo- tiolenici per il 14%. Il resto è escreto nelle feci come metaboliti. Non sono stati identificati metaboliti attivi.

Insufficienza epatica
Uno studio in pazienti con una compromissione da lieve a moderata della funzione epatica ha mostrato un aumento del 50% del picco della concentrazione plasmatica della tiagabina ed un aumento del 70% dell'area sotto la curva. L'emivita della tiagabina è prolungata in relazione al grado della compromissione della funzione epatica. Comunque, nessun paziente con compromissione grave della funzione epatica è stato incluso in tale studio (vedere paragrafo 4.3).

Il dosaggio della tiagabina deve pertanto essere modificato in pazienti con funzione epatica da lievemente a moderatamente compromessa (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Uno studio di carcinogenesi a lungo termine nei ratti ha rivelato un leggero aumento dell'incidenza degli adenomi epatocellulari nelle femmine trattate con alte dosi (200 mg/kg). Il medicinale non è genotossico. La rilevanza clinica di queste anomalie non è nota.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:
Cellulosa microcristallina (E460)
Acido ascorbico (E300)
Lattosio anidro
Amido di mais pregelatinizzato
Crospovidone
Silice colloidale anidra (E 551)
Olio vegetale idrogenato (Tipo 1)

Documento reso disponibile da AIFA il 26/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Acido stearico
Magnesio stearato

Film di rivestimento:
Ipromellosa
Idrossipropilcellulosa (E 463)
Titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non refrigerare o congelare. Conservare nella confezione originale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi in polietilene bianco con tappo a vite in polipropilene bianco, a prova di bambino. Ogni flacone contiene un contenitore di polietilene ad alta densità di essiccante a base di argilla attivata.
Gabitril 5-10-15 mg: confezioni contenenti 50 e 100 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione
Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Italia S.r.l. - Piazzale Luigi Cadorna, 4 - 20123 Milano

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

50 compresse rivestite con film 5 mg	AIC 032951016
100 compresse rivestite con film 5 mg	AIC 032951028
50 compresse rivestite con film 10 mg	AIC 032951030
100 compresse rivestite con film 10 mg	AIC 032951042
50 compresse rivestite con film 15 mg	AIC 032951055
100 compresse rivestite con film 15 mg	AIC 032951067

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
Data della prima autorizzazione: 22 maggio 1997
Data del rinnovo più recente: 14 giugno 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Documento reso disponibile da AIFA il 26/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco