

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

GABITRIL 5 mg filmomhulde tabletten
GABITRIL 10 mg filmomhulde tabletten
GABITRIL 15 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke Gabitril 5 mg filmomhulde tablet bevat:
Tiagabine 5 mg (onder de vorm van het hydrochloridemonohydraat).

Elke Gabitril 10 mg filmomhulde tablet bevat:
Tiagabine 10 mg (onder de vorm van het hydrochloridemonohydraat).

Elke Gabitril 15 mg filmomhulde tablet bevat:
Tiagabine 15 mg (onder de vorm van het hydrochloridemonohydraat).

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke Gabitril 5 mg filmomhulde tablet bevat 58 mg lactose.
Elke Gabitril 10 mg filmomhulde tablet bevat 117 mg lactose.
Elke Gabitril 15 mg filmomhulde tablet bevat 174 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Gabitril 5 mg filmomhulde tablet is een witte, ronde, biconvexe filmomhulde tablet met het merkteken « 251 » op één zijde.
Gabitril 10 mg filmomhulde tablet is een witte, ovale, biconvexe filmomhulde tablet met het merkteken « 252 » op één zijde.
Gabitril 15 mg filmomhulde tablet is een witte, ovale, biconvexe filmomhulde tablet met het merkteken « 253 » op één zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van partiële epilepsie met of zonder secundaire veralgemeende aanvallen als "add-on" therapie bij onvoldoende antwoord op andere anti-epileptica.

Dit geneesmiddel is bestemd voor volwassenen en adolescenten ouder dan 12 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Snelle titratie en/of grote dosisverhogingen van tiagabine kunnen niet goed verdragen worden en moeten vermeden worden (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten jonger dan 12 jaar

Tiagabine wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar wegens een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid (zie rubriek 4.4).

Volwassenen en adolescenten ouder dan 12 jaar:

Het doseringsschema kan moeten worden aangepast aan de kenmerken van de patiënt, zoals leeftijd, leverfunctie en gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen (zie rubriek 4.5).

De dagelijkse begindosis dient in 1 à 2 innames te worden toegediend. De dagelijkse onderhoudsdosis moet in 2 à 3 innames worden verdeeld.

In associatie met enzyminductoren:

De begindosis tiagabine is 5 à 10 mg/dag, gevolgd door dosistitratie in wekelijkse verhogingen van 5 à 10 mg/dag om de onderhoudsdosis te bereiken.

De gebruikelijke onderhoudsdosis voor patiënten die enzyminductoren gebruiken, bedraagt 30 à 50 mg/dag. Dossissen tot 70 mg/dag worden goed verdragen.

In associatie met niet-enzyminductoren

De begindosis tiagabine is 5 à 10 mg/dag, gevolgd door dosistitratie in wekelijkse verhogingen van 5 à 10 mg/dag om de onderhoudsdosis te bereiken.

Oudere personen: De farmacokinetiek van tiagabine lijkt niet op significante wijze veranderd te zijn bij de oudere patiënt. Er is echter weinig documentatie beschikbaar over de toediening van Gabitril aan oudere personen. Het is dus aangeraden tiagabine met enige voorzichtigheid te gebruiken in deze ouderdomsklasse.

Patiënten met renale insufficiëntie: aangezien renale insufficiëntie geen effect heeft op de farmacokinetiek van tiagabine, is het niet nodig om de posologie aan te passen bij dit type van patiënten.

Patiënten met leverinsufficiëntie: aangezien de farmacokinetiek van tiagabine gewijzigd is bij lichte tot matige leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2), zal de dosering van Gabitril aangepast moeten worden door het verminderen van de eenheidsdossissen en/of door het verlengen van de intervallen tussen twee doses, daar tiagabine gemetaboliseerd wordt door de lever.

Wijze van toediening

Gabitril wordt oraal toegediend en dient tijdens de maaltijden te worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

In de volgende gevallen mag Gabitril niet gebruikt worden:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor (een van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen);
- ernstige leverinsufficiëntie;
- combinatie met sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij gebrek aan gegevens, wordt Gabitril over het algemeen afgeraden bij veralgemeende epilepsieën, in het bijzonder de idiopathische vormen met absences en het syndroom van Lennox-Gastaut of aanverwante vormen. Rekening houdend met de GABA-ergische werking van tiagabine en de gegevens uit dieronderzoek, kan een risico van verslechtering van de absences bij patiënten met veralgemeende epilepsie die met Gabitril behandeld worden, niet uitgesloten worden. Tiagabine wordt niet aanbevolen voor kinderen onder de 12 jaar omwille van het gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid (zie rubriek 4.2.).

Post-marketing gegevens van Gabitril hebben aangetoond dat het gebruik van Gabitril bij niet-epileptische patiënten convulsieve aanvallen of een status epilepticus kunnen uitlokken. Hoewel convulsieve aanvallen werden gerapporteerd bij patiënten die een normale dagelijkse dosis Tiagabine namen, werd de meerderheid van de gevallen gerapporteerd in de een context van overdosering. (zie rubriek 4.9.) of ten gevolge van een te snelle aanpassing van de dosering. Andere factoren zoals de onderliggende gezondheidstoestand van de patiënten of de gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen die de epileptogene grens kunnen verlagen, zouden het optreden van deze convulsies bij niet-epileptische patiënten kunnen in de hand werken.

Snelle titratie en/of grote dosisverhogingen van tiagabine kunnen niet goed verdragen worden en moeten vermeden worden (zie rubriek 4.2.).

Zoals voor elk ander anti-epilepticum kan het plots stopzetten van de behandeling een toename van de aanvallen met zich meebrengen. Het is dus aangeraden de dosis geleidelijk te verlagen over een periode van 2 à 3 weken.

Bij personen met voorgeschiedenissen van ernstige gedragsstoornissen, met inbegrip van veralgemeende angst en depressie, is er een kans dat deze symptomen terug optreden tijdens de behandeling met Gabitril, zoals dit ook werd vastgesteld met bepaalde andere anti-epileptica. Bijgevolg dient men, in het kader van een verscherpt klinisch toezicht, de behandeling op te starten met een lage begintdosis.

Zelfmoordgedachten en -gedrag werden gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met anti-epileptica in verschillende indicaties. Bij een meta-analyse van gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies met anti-epileptica werd een licht verhoogd risico op zelfmoordgedachten en -gedrag waargenomen. Het mechanisme van dat risico is niet bekend en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een verhoogd risico met tiagabine niet uit. Daarom moeten de patiënten worden gemonitord op tekenen van zelfmoordgedachten en -gedrag en moet een geschikte behandeling worden overwogen. Patiënten (en de hulpverleners van de patiënten) moeten medisch advies vragen als er tekenen van zelfmoordgedachten of -gedrag optreden.

Zoals met andere anti-epileptica, kan bij sommige patiënten die onder een behandeling zijn met tiagabine, een verhoging van de frequentie van de convulsieve aanvallen optreden of kunnen nieuwe types van aanvallen verschijnen. Dit verschijnsel kan het gevolg zijn van een te overdosering, een vermindering van de plasmaspiegels van gelijktijdig toegediende anti-epileptica, de progressie van de ziekte of een paradoxaal effect.

Spontane ecchymose werd gerapporteerd. Bijgevolg zal indien ecchymose geobserveerd wordt, een totale hemocytentelling uitgevoerd worden, met inbegrip van een plaatjstelling.

Zeldzame gevallen van gezichtsvelduitval zijn gemeld met tiagabine. Indien zich gezichtsstoornissen voordoen, dient de patiënt naar een oogarts doorverwezen te worden voor een aanvullend onderzoek met inbegrip van een evaluatie van het perifere gezichtsveld

Omwille van de aanwezigheid van lactose, dienen patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en doeltreffendheid van Gabitril zijn in geen enkele andere indicatie vastgesteld dan bij de behandeling van gedeeltelijke epilepsie met of zonder secundair veralgemeende aanvallen als aanvulling bij andere anti-epileptica wanneer deze laatste onvoldoende doeltreffend waren bij volwassenen of adolescenten ouder dan 12 jaar.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

In associatie met enzyminductoren CYP 3A4/5:

De anti-epileptische stoffen die hepatische enzyminductoren (CYP 450 inductoren) zijn zoals fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital en primidone, stimuleren het metabolisme van tiagabine.

Als gevolg van de krachtige inductie van CYP3A4 door Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*), waarbij het tiagabinemetabolisme wordt verhoogd, kan de combinatie van tiagabine met sint-janskruid leiden tot lagere blootstelling en verlies van werkzaamheid van tiagabine. Daarom is de combinatie van tiagabine met sint-janskruid gecontra-indiceerd (zie ook rubriek 4.3).

Rifampicine (CYP 450 inductor) stimuleert ook het metabolisme van tiagabine.

In geval van associatie met één of meerdere van deze geneesmiddelen (anti-epileptica, rifampicine), moet de dosis van tiagabine aangepast worden: stijging van de dagdosis en/of frequentere toediening, om een klinische respons te bekomen.

In associatie met niet-enzyminductoren:

Na toediening van een gegeven dosis tiagabine, is de waargenomen tiagabine-plasmaconcentratie bij niet-geïnduceerde patiënten twee maal hoger dan bij patiënten die enzyminductoren werden toegediend. Om gelijkaardige tiagabine-plasmaconcentraties te bekomen als bij geïnduceerde patiënten, dienen de niet-geïnduceerde patiënten lagere tiagabine doses, over een langere tijdsduur, in te nemen. Bij deze patiënten dient de doseringsaanpassing ook trager te verlopen.

Gabitril heeft geen significante klinische effecten op de plasmaconcentraties van fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital, valproaat, warfarine, digoxine, theofylline en de hormonen van de orale contraceptiva.

Cimetidine heeft geen klinisch significant effect op de plasmaconcentraties van tiagabine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Studies bij dieren hebben geen teratogeen effect van tiagabine aan het licht gebracht. Er kwam echter een peri- en postnatale toxiciteit van tiagabine aan het licht wanneer zeer hoge dosissen bij dieren werden toegediend.

Zwangerschap

De ervaring met Gabitril toegediend aan zwangere vrouwen is beperkt.

Borstvoeding

Er is geen informatie beschikbaar over het gebruik van Gabitril tijdens borstvoeding.

Uit voorzorg heeft het de voorkeur Gabitril niet te gebruiken tijdens de zwangerschap of borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Gabitril kan vertigo veroorzaken of andere symptomen verbonden met het CZS, in het bijzonder bij het begin van de behandeling. Bijgevolg zullen de patiënten voorzichtig moeten zijn bij het besturen van een voertuig of het gebruik van machines.

4.8 Bijwerkingen

De ongewenste effecten zijn over het algemeen licht tot matig. De meeste van de effecten treden op tijdens de aanpassingsfase en zijn dikwijls van voorbijgaande aard (zie rubriek 4.2).

De frequenties van de hieronder vermelde bijwerkingen worden in functie van de volgende standaard bepaald: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Psychische stoornissen.

Zeer vaak: depressief gemoed, nervositeit, concentratiemoeilijkheden.

Vaak: emotionele labiliteit.

Zelden: confusie, paranoïde reacties (hallucinaties, agitatie en delirium)

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: vertigo, bevingen, somnolentie.

Zelden: niet convulsieve status epilepticus.

Niet bekend: encefalopathie, amnesie.

Oogaandoeningen

Zelden: stoornissen van het gezichtsveld (zie rubriek 4.4).

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak: misselijkheid

Vaak: diarree, buikpijn

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: ecchymosen.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: vermoeidheid.

Onderzoeken

Zelden: vertraging van de elektro-encefalografische activiteit in associatie met een snelle aanpassingsfase of met een dosisverhoging van tiagabine.

Post marketing gegevens:

De gerapporteerde post-marketing gegevens hebben aangetoond dat het gebruik van Gabitril buiten het kader van zijn indicatie kan worden geassocieerd met het optreden van convulsies en status epilepticus bij niet-epileptische patiënten (zie rubriek 4.4).

Tijdens post-marketing ervaring waren er meldingen van wazig zicht, braken, ataxie, gangstoornissen, spraakstoornissen, vijandigheid, insomnia, bulleuze dermatitis, vesiculobulleuze rash, spiertrekkingen en amnesie. In casusrapporten trad amnesie op binnen enkele dagen na het starten of verhogen van de dosis tiagabine en was de amnesie reversibel na stopzetting van tiagabine of dosisverlaging.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie - Postbus 97, 1000 Brussel Madou - Website: www.eenbijwerkingmelden.be - e-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

De meest voorkomende symptomen van overdosering met Gabitril, alleen ingenomen of in associatie met andere geneesmiddelen, zijn: convulsies met inbegrip van status epilepticus bij patiënten die al dan niet een onderliggende convulsieve pathologie vertonen, gesloten houding of mutisme van de patiënt, amnesie, coma, bewustzijnsverlies, spike wave stupor, encefalopathie, verwarde toestand, slaperigheid, dyskinesie, myoclonus, tremoren, ataxie, of incoördinatie, vertigo, spraakstoornissen, vijandigheid, agitatie, braken. Ademhalingsdepressies werden waargenomen in associatie met convulsies.

Van zolang Gabitril op de markt is, hebben sommige patiënten met een overdosering een intubatie en respiratoire bijstand nodig gehad in het raam van hun behandeling van status epilepticus; er werd evenwel geen enkel geval van fatale overdosering gerapporteerd bij inname van Gabitril alleen (voos doses gaande tot 720 mg).

Bij overdosering zijn de gebruikelijke symptomatische maatregelen aanbevolen. Bij zware overdosering kan hospitalisatie worden aanbevolen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-epileptica, vetzuurderivaten, ATC-code: N03AG06.

Tiagabine is een sterke en selectieve inhibitor van de opname van het GABA, zowel neuronaal als gliaal.

De behandeling met Gabitril veroorzaakt een verhoging van de concentratie van het intracerebrale GABA, de belangrijkste inhiberende neurotransmitter.

Tiagabine heeft geen significante affiniteit voor andere bindingsplaatsen van de neurotransmitterreceptoren en/of voor andere opnameplaatsen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie.

Tiagabine wordt snel en volledig geabsorbeerd uit de gastro-intestinale tractus, met een absolute biodisponibiliteit van 89 %. De toediening van tiagabine met voedsel veroorzaakt een daling van de plasmaconcentratiepiek en een vertraging van deze piek, zonder echter de totale geabsorbeerde hoeveelheid te wijzigen.

Distributie.

Het distributievolume bedraagt ongeveer 1 l/kg. De binding van tiagabine aan de plasmaproteïnen is ongeveer 96 %.

Biotransformatie/Eliminatie.

Bij de mens wordt tiagabine grotendeels gemetaboliseerd, voornamelijk ter hoogte van de lever door het CYP3A-systeem.

Er werden geen inducerende of inhiberende eigenschappen van tiagabine op de cytochromen P450 aan het licht gebracht. Daarentegen hebben andere anti-epileptica zoals fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital en primidone een verhoging van de leverclearance van tiagabine tot gevolg, als deze laatste samen toegediend wordt met één van deze geneesmiddelen. Zo wordt de plasmahalfwaardetijd van tiagabine, gewoonlijk 7 à 9 uur, verlaagd tot 2 - 3 uur wanneer het geassocieerd wordt met deze geneesmiddelen.

Men vindt in de urine minder dan 1 % van de dosis onder de vorm van ongewijzigde tiagabine en 14 % van de dosis onder de vorm van twee 5-oxo-thioleëne isomeren. De rest wordt in de feces onder de vorm van metabolieten teruggevonden. Geen enkele actieve metaboliet werd geïdentificeerd.

Leverinsufficiëntie.

Bij personen met lichte tot matige leverinsufficiëntie heeft een studie een verhoging met 50 % van de plasmaconcentratiepiek van tiagabine aangetoond en een vergroting met 70 % van de oppervlakte onder de curve. De halfwaardetijd van tiagabine verlengt met de ernst van de leverinsufficiëntie. Er werd echter geen enkel geval van ernstige leverinsufficiëntie in de studie opgenomen (zie rubriek 4.3).

De posologie van tiagabine moet gewijzigd worden bij lichte of matige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Een langetermijnstudie over de carcinogeniteit bij de rat heeft aangegeven dat er een lichte verhoging is van de incidentie van hepatocellulaire adenomen bij de wijfjes die een hoge dosis kregen (200 mg/kg). Het geneesmiddel is niet genotoxisch. De klinische implicaties van deze anomalieën zijn niet gekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose (E460),
Ascorbinezuur (E300),
Lactose,
Maïszetmeel, voorgegelatineerd,
Crospovidone,
Watervrij colloïdaal silica (E551),

Gehydrogeneerde plantaardige olie (type 1)
Stearinezuur,
Magnesiumstearaat

Filmomhulling

Hypromellose
Hydroxypropylcellulose (E463),
Titaandioxide (E171).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kindveilige, witte polyethyleenfles met hoge dichtheid afgesloten met een schroefdop uit wit polypropyleen met ingesloten droogmiddel.
Flessen met 20, 30, 50, 100 en 200 filmomhulde tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Gabitril 5 mg: BE183267.
Gabitril 10 mg: BE183251.
Gabitril 15 mg: BE183242.

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 02 juni 1997.

Datum van verlenging: 14 juni 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van laatste herziening van de tekst: 05/2025.

Datum van laatste goedkeuring van de tekst: 06/2025.