

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gabapentin Amneal 100 mg kapselit, kovat  
Gabapentin Amneal 300 mg kapselit, kovat  
Gabapentin Amneal 400 mg kapselit, kovat

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 100 mg kova kapseli sisältää 100 mg gabapentiinia.  
Yksi 300 mg kova kapseli sisältää 300 mg gabapentiinia.  
Yksi 400 mg kova kapseli sisältää 400 mg gabapentiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

Gabapentin Amneal 100 mg kova kapseli: valkoinen läpinäkymätön koon 3 (pituus 15,7 mm ±0,4 mm) kova gelatiinikapseli, jonka kansiosassa on merkintä ”Amneal” ja pohjaosassa merkintä ”100 mg Gabapentin”. Kapselin sisällä on valkoista tai melkein valkoista jauhetta.

Gabapentin Amneal 300 mg kova kapseli: keltainen läpinäkymätön koon 1 (pituus 19,1 mm ±0,4 mm) kova gelatiinikapseli, jonka kansiosassa on merkintä ”Amneal” ja pohjaosassa merkintä ”300 mg Gabapentin”. Kapselin sisällä on valkoista tai melkein valkoista jauhetta.

Gabapentin Amneal 400 mg kova kapseli: oranssi läpinäkymätön koon 0 (pituus 21,4 mm ±0,4 mm) kova gelatiinikapseli, jonka kansiosassa on merkintä ”Amneal” ja pohjaosassa merkintä ”400 mg Gabapentin”. Kapselin sisällä on valkoista tai melkein valkoista jauhetta.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

#### Epilepsia

Gabapentiini on tarkoitettu lisälääkkeeksi aikuisilla ja vähintään 6-vuotiailla lapsilla esiintyviin paikallisalkuisiin (partiaalisiin) epilepsiakohtauksiin, jotka ovat tai eivät ole toissijaisesti yleistäviä (ks. kohta 5.1).

Gabapentiini on tarkoitettu monoterapiaan aikuisilla ja vähintään 12-vuotiailla nuorilla esiintyviin paikallisalkuisiin (partiaalisiin) epilepsiakohtauksiin, jotka ovat tai eivät ole toissijaisesti yleistäviä.

#### Perifeerisen neuropaattisen kivun hoito

Gabapentiini on tarkoitettu aikuisilla esiintyvän perifeerisen neuropaattisen kivun, kuten kivuliaan diabeettisen neuropatian ja postherpeettisen neuralgian, hoitoon.

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

Taulukossa 1 on kuvattu kaikkia käyttöaiheita koskeva annoksen suurentamisohje, jota suositellaan aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille. Annostusohjeet alle 12-vuotiaille lapsille on annettu erillisen alaotsikon alla jäljempänä tässä kohdassa.

Taulukko 1		
ANNOSTUSKAAVIO – ANNOKSEN SUURENTAMINEN HOIDON ALUSSA		
Päivä 1	Päivä 2	Päivä 3
300 mg kerran vuorokaudessa	300 mg kahdesti vuorokaudessa	300 mg kolmesti vuorokaudessa

### Gabapentiinihoidon lopettaminen

Jos gabapentiinihoito on lopetettava, se on tämänhetkisen hoitokäytännön mukaan suositeltavaa tehdä asteittain vähintään yhden viikon aikana käyttöaiheesta riippumatta.

### Epilepsia

Epilepsia vaatii tyypillisesti pitkäaikaishoitoa. Hoitava lääkäri määrittää annostuksen potilaan yksilöllisen sietokyvyn ja tehon perusteella.

### *Aikuiset ja nuoret*

Kliinisissä tutkimuksissa tehokas vuorokausiannos oli 900–3 600 mg. Hoidon voi aloittaa suurentamalla annosta taulukossa 1 esitetyllä tavalla tai antamalla ensimmäisenä päivänä 300 mg x 3/vrk. Tämän jälkeen annosta voi potilaan yksilöllisen vasteen ja sietokyvyn mukaan suurentaa 300 mg/vrk:n kerta-annoksin 2–3 päivän välein, kunnes saavutetaan enimmäisannos, 3 600 mg/vrk. Yksittäistapauksissa gabapentiiniannostuksen suurentaminen on ehkä tehtävä tätä hitaammin. Vuorokausiannoksen 1 800 mg saavuttaminen vie vähintään yhden viikon, vuorokausiannoksen 2 400 mg yhteensä 2 viikkoa ja vuorokausiannoksen 3 600 mg yhteensä 3 viikkoa. Avoimissa kliinisissä pitkäaikaistutkimuksissa jopa 4 800mg:n vuorokausiannokset ovat olleet hyvin siedettyjä. Kokonaisvuorokausiannos on jaettava kolmeen kertaannokseen, joiden antoväli saa olla enintään 12 tuntia kohtauskontrollin säilyttämiseksi.

### *Vähintään 6-vuotiaat lapset*

Aloitusannos on 10–15 mg/kg/vrk ja tehokas annos saavutetaan suurentamalla annosta noin kolmen päivän ajan. Tehokas gabapentiiniannos vähintään 6-vuotiaille lapsille on 25–35 mg/kg/vrk. Kliinisessä pitkäaikaistutkimuksessa jopa annos 50 mg/kg/vrk on ollut hyvin siedetty. Kokonaisvuorokausiannos on jaettava kolmeen kerta-annokseen, joiden antoväli saa olla enintään 12 tuntia.

Plasman gabapentiinipitoisuuksia ei tarvitse seurata gabapentiinihoidon optimoimiseksi. Gabapentiinia voi käyttää myös yhdessä muiden epilepsialääkevalmisteiden kanssa ilman aiheutta epäillä, että gabapentiinipitoisuus plasmassa tai muiden epilepsialääkevalmisteiden pitoisuudet seerumissa muuttuvat.

### Perifeerinen neuropaattinen kipu

### *Aikuiset*

Hoidon voi aloittaa suurentamalla annoksen taulukossa 1 esitetyllä tavalla. Vaihtoehtoisesti aloitusannoksena voi antaa 900 mg/vrk jaettuna kolmeen samansuuruiseen annokseen. Tämän jälkeen annosta voi suurentaa potilaan yksilöllisen vasteen ja sietokyvyn perusteella 300 mg/vrk:n kerta-annoksin 2–3 päivän välein, kunnes saavutetaan enimmäisannos, 3 600 mg/vrk. Yksittäistapauksissa gabapentiiniannostuksen suurentaminen on ehkä tehtävä tätä hitaammin. Vuorokausiannoksen 1 800 mg saavuttaminen vie vähintään yhden viikon, vuorokausiannoksen 2 400 mg yhteensä 2 viikkoa ja vuorokausiannoksen 3 600 mg yhteensä 3 viikkoa.

Gabapentiinihoidon tehoa ja turvallisuutta perifeerisessä neuropaattisessa kivussa, kuten kivuliassa diabeettisessa neuropatiassa ja postherpeettisessä neuralgiassa, on selvitetty kliinisissä tutkimuksissa vain enintään 5 kuukauden hoidossa. Jos potilas tarvitsee hoitoa perifeeriseen neuropaattiseen kipuun yli 5 kuukautta, hoitavan lääkärin tulee arvioida potilaan kliininen tila ja määrittää hoidon jatkamisen tarve.

### Kaikkia käyttöaiheita koskeva ohje

Jos potilaan yleinen terveydentila on heikko (esimerkiksi alhainen ruumiinpaino, elinsiirron jälkeinen tila tms.), annosta tulee suurentaa tavallista hitaammin joko käyttämällä pienempää lääkevahvuutta tai pidentämällä annoksen suurentamisväliä.

### Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

Iäkkään potilaan annosta on ehkä muutettava, koska munuaistoiminta heikkenee iän myötä (ks. taulukko 2). Iäkkäillä potilailla voi esiintyä nuorempia useammin uneliaisuutta, ääreisturvotusta ja voimattomuutta.

### Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Annostuksen muuttamista suositellaan potilaille, joiden munuaistoiminta on heikentynyt taulukossa 2 esitetyllä tavalla ja/tai jotka saavat hemodialyysihoitoa. Munuaisten vajaatoimintapotilaille voidaan käyttää 100 mg:n gabapentiinikapseleita annostussuositusten noudattamiseksi.

Taulukko 2	
<b>Gabapentiiniannostus aikuisille munuaistoiminnan perusteella</b>	
<b>Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)</b>	<b>Kokonaisvuorokausiannos<sup>a</sup> (mg/vrk)</b>
≥ 80	900–3 600
50–79	600–1 800
30–49	300–900
15–29	150 <sup>b</sup> –600
< 15 <sup>c</sup>	150 <sup>b</sup> –300

<sup>a</sup> Kokonaisvuorokausiannos annetaan kolmeen annokseen jaettuna. Pienempää annostusta on käytettävä potilaalle, jonka munuaistoiminta on heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma < 79 ml/min).

<sup>b</sup> annettava 300 mg:n annoksena joka toinen päivä.

<sup>c</sup> potilaat, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 15 ml/min: vuorokausiannosta on pienennettävä suhteessa kreatiniinipuhdistumaan (esim. jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on 7,5 ml/min, annetaan puolet vuorokausiannoksesta, joka annettaisiin potilaalle, jonka kreatiniinipuhdistuma on 15 ml/min).

### Hemodialyysipotilaat

Hemodialyysihoitoa saavalle anuriapotilaalle, joka ei ole aiemmin saanut gabapentiinia, suositellaan

kyllästysannosta 300–400 mg ja sitten 200–300 mg gabapentiinia jokaisen 4 tunnin hemodialyysin jälkeen. Päivinä, joina dialyysihoitoa ei anneta, potilaalle ei tule antaa gabapentiinia.

Hemodialyysihoitoa saavan munuaisten vajaatoimintapotilaan gabapentiinihoidossa ylläpitoannoksen tulee perustua taulukon 2 annostussuosituksiin. Ylläpitoannoksen lisäksi suositellaan 200–300 mg:n lisäannosta jokaisen 4 tunnin hemodialyysihoidon jälkeen.

#### Antotapa

Suun kautta.

Gabapentiinin voi ottaa joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Gabapentiinivalmiste on nieltävä kokonaisena riittävän nesteen (esim. vesilasillisen) kera.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Anafylaksia

Gabapentiini voi aiheuttaa anafylaksiaa. Raportoitujen tapausten oireita ja löydöksiä ovat olleet mm. hengitysvaikeudet, huulten, kurkun ja kielen turpoaminen ja välitöntä hoitoa edellyttävä hypotensio. Potilaita on kehoitettava keskeyttämään gabapentiinin käyttö ja hakeutumaan heti lääkärin hoitoon, jos heillä on anafylaksian oireita tai löydöksiä. (ks. kohta 4. 8).

#### Itsetuhoiset ajatukset ja itsetuhoisen käyttäytyminen

Potilailla, joita on hoidettu epilepsialääkkeillä eri käyttöaiheissa, on ilmoitettu itsetuhoisia ajatuksia ja itsetuhoista käyttäytymistä. Meta-analyysi koskien epilepsialääkkeiden lumekontrolloituja ja satunnaistettuja tutkimuksia osoitti myös pientä riskin suurentumista itsetuhoisten ajatusten ja itsetuhoisen käyttäytymisen osalta. Tämän riskin mekanismia ei tunneta, eivätkä saatavilla olevat tiedot poissulje mahdollisuutta, että gabapentiini suurentaisi riskiä.

Siksi potilaita olisi seurattava itsetuhoisten ajatusten tai itsetuhoisen käyttäytymisen merkkien varalta ja harkittava asianmukaista hoitoa. Potilaita (ja heidän läheisiään) on neuvottava ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos merkkejä itsetuhoisista ajatuksista tai itsetuhoisesta käyttäytymisestä ilmenee.

#### Akuutti haimatulehdus

Jos potilaalle kehittyy gabapentiinihoidon aikana akuutti haimatulehdus, on harkittava gabapentiinihoidon lopettamista (ks. kohta 4.8).

#### Epileptiset kohtaukset

Vaikka gabapentiinihoidon lopettamisen aiheuttamista rebound-kohtauksista ei ole näyttöä, epilepsiaa sairastavan potilaan antikonvulsivisen lääkityksen äkillinen lopettaminen voi johtaa status epilepticuksen kehittymiseen (ks. kohta 4.2).

Kuten muitakin epilepsialääkkeitä käytettäessä, joillakin gabapentiinia saavilla potilailla voi ilmetä

kohtausten tihenemistä tai uudentyyppisiä epileptikohtauksia.

Kuten muitakin epileptilääkkeitä käytettäessä, yritykset siirtyä gabapentiini-monoterapiaan lopettamalla muut samanaikaiset epileptilääkitykset hoitoon vastaamattomilla potilailla, jotka käyttävät useampaa kuin yhtä epileptilääkettä, eivät useinkaan onnistu.

Gabapentiinia ei pidetä tehokkaana ensisijaisesti yleistyvissä epileptikohtauksissa, kuten poissaolokohtauksissa, ja joillakin potilailla se voi pahentaa tällaisia epileptikohtauksia. Siksi varovaisuutta on noudatettava gabapentiinin käytössä potilaille, joilla on monimuotoisia epileptikohtauksia, myös poissaolokohtauksia.

Gabapentiinihoitoon on liitetty heitehuimausta ja uneliaisuutta, jotka voivat lisätä tapaturmaisia loukkaantumisia (kaatumisia). Myös sekavuutta, tajunnanmenetystä ja henkisen suorituskyvyn heikkenemistä on raportoitu markkinoille tulon jälkeen. Tästä johtuen potilaita tulee neuvoa olemaan varovaisia, kunnes lääkkeen mahdolliset vaikutukset ovat selvillä.

#### Samanaikainen käyttö opioidien kanssa

Opioidihoitoa samanaikaisesti tarvitsevia potilaita on seurattava tarkoin keskushermoston suppresioon viittaavien merkkien (esim. uneliaisuuden, sedaation ja hengityslaman) varalta. Morfiinia ja gabapentiinia samanaikaisesti tarvitsevilla potilailla voi ilmetä gabapentiinipitoisuuksien nousua. Gabapentiini- tai opioidiannosta on pienennettävä asianmukaisesti (ks. kohta 4.5).

#### Hengityslama

Gabapentiiniin on liitetty vakavia hengityslamatapauksia. Potilailla, joiden hengitystoiminnot ovat vaikeutuneet tai joilla on hengityselinsairaus, jokin neurologinen sairaus tai munuaisten vajaatoiminta tai jotka käyttävät samanaikaisesti keskushermostoon vaikuttavia masennuslääkkeitä, sekä vanhuksilla voi olla muita suurempi riski saada tämä vakava haittavaikutus. Annoksen muuttaminen voi olla näillä potilailla tarpeen.

#### Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

Gabapentiinia ei ole tutkittu järjestelmällisesti vähintään 65-vuotiailla potilailla. Neuropaattista kipua koskeneessa kaksoissokkotutkimuksessa vähintään 65-vuotiailla potilailla ilmeni uneliaisuutta, ääreisturvotusta ja voimattomuutta prosentuaalisesti jonkin verran enemmän kuin nuoremmilla potilailla. Näitä löydöksiä lukuun ottamatta kliiniset tutkimukset tässä ikäryhmässä eivät kuitenkaan viittaa siihen, että gabapentiinin haittavaikutusprofiili olisi iäkkäillä erilainen kuin nuoremmilla potilailla havaittu.

#### Pediatriset potilaat

Pitkäkestoisen (yli 36 viikon) gabapentiinihoidon vaikutuksia lapsen ja nuoren oppimiseen, älylliseen toimintaan ja kehitykseen ei ole tutkittu riittävästi. Pitkäaikaishoidon hyötyjä on siis punnittava tällaisesta hoidosta mahdollisesti koituvia riskejä vasten.

#### Lääkkeen väärinkäyttö ja lääkeriippuvuus

Markkinoille tulon jälkeiset tiedot sisältävät ilmoituksia väärinkäyttö- ja riippuvuustapauksista. Potilaat on arvioitava huolellisesti aiemman lääkkeiden väärinkäytön varalta, ja heitä on seurattava mahdollisten gabapentiinin väärinkäytöstä kertovien merkkien varalta. Merkkejä ovat esimerkiksi lääkehakuinen käytös, annoksen suurentuminen ja lääketoleranssin kehittyminen.

## Iho- ja systeemioireinen lääkeainereaktio (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS)

Epilepsialääkkeitä, myös gabapentiiniä, käyttävillä potilailla on raportoitu vakavia, hengenvaarallisia, systeemisiä yliherkkyysoireita, kuten iho- ja systeemioireisia lääkeainereaktioita (DRESS) (ks. kohta 4.8).

On tärkeää huomioida, että potilaalla saattaa esiintyä yliherkkyyden varhaisia oireita, kuten kuumetta tai lymfadenopatiaa, vaikka ihottumaa ei olisikaan havaittavissa. Jos tällaisia oireita ja löydöksiä esiintyy, potilas on heti tutkittava. Gabapentiinihoito on lopetettava, jos oireille tai löydöksille ei voida todeta muuta syytä.

### Laboratoriotutkimukset

Virtsasta tehtävä kokonaisproteiinin semikvantitatiivinen liuskatesti voi antaa väärän positiivisen tuloksen. Tämän vuoksi suositellaan liuskatestin positiivisen tuloksen varmistamista johonkin toiseen analyysiperiaatteeseen perustuvalla menetelmällä (esim. biureettireaktio, turbidometria tai värjäys) tai tällaisten vaihtoehtoisten menetelmien käyttämistä heti alusta alkaen.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Gabapentiinin ja opioidien käyttöön liittyviä hengityslama- ja/tai sedaatiotapauksia on ilmoitettu spontaaneissa- ja kirjallisuusraporteissa. Joidenkin raporttien kirjoittajat pitivät tätä erityisen huolestuttavana käytettäessä gabapentiinin ja opioidien yhdistelmää, etenkin jos potilaat olivat iäkkäitä.

Tutkimuksessa, jossa 12 terveelle tutkimushenkilölle annettiin 60 mg morfiinia depotkapseleina 2 tuntia ennen 600 mg:n gabapentiinikapselia, gabapentiinin keskimääräinen AUC-arvo suureni 44 % verrattuna ilman morfiinia annettuun gabapentiiniin. Siksi samanaikaisesti opioidihoitoa tarvitsevia potilaita on seurattava tarkoin keskushermoston suppressioon viittaavien merkkien (esim. uneliaisuuden, sedaation ja hengityslaman) varalta, ja gabapentiini- tai opioidiannosta on pienennettävä asianmukaisesti.

Gabapentiinin ja fenobarbitaalin, fenytoiinin, valproaattihapon tai karbamatsepiinin välillä ei ole havaittu yhteisvaikutuksia.

Gabapentiinin vakaan tilan farmakokinetiikka on samankaltainen terveillä tutkimushenkilöillä ja edellä mainittuja epilepsialääkkeitä saavilla epilepsiaa sairastavilla potilailla.

Samanaikainen gabapentiinin ja suun kautta otettavien noretisteronia ja/tai etinyyliestradiolia sisältävien ehkäisyvalmisteiden anto ei vaikuta kummankaan aineosan vakaan tilan farmakokinetiikkaan.

Samanaikainen gabapentiinin ja alumiiniamia ja magnesiumia sisältävien antasidien nauttiminen pienentää gabapentiinin biologista hyötyosuutta jopa 24 %. Gabapentiini suositellaan otettavaksi aikaisintaan kaksi tuntia antasidin jälkeen.

Probenesidi ei vaikuta gabapentiinin erittymiseen munuaisteitse.

Samanaikainen gabapentiinin ja simetidiinin anto vähentää hieman gabapentiinin erittymistä munuaisteitse, mutta tällä ei odoteta olevan kliinistä merkitystä.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

## Raskaus

### *Epilepsiaan ja epilepsialääkevalmisteisiin liittyvä yleinen riski*

Synnynäisten epämuodostumien riski 2-3-kertaistuu lapsilla, joiden äitejä hoidetaan epilepsialääkkeellä. Useimmiten ilmoitetut synnynäiset epämuodostumat ovat huulihalkio, kardiovaskulaariset epämuodostumat ja hermostoputken defektit. Synnynäisten epämuodostumien riski saattaa olla suurempi useita eri epilepsialääkkeitä sisältävässä hoidossa kuin monoterapiassa; siksi on tärkeää käyttää monoterapiaa, aina kun se on mahdollista. Naispotilas, joka todennäköisesti tulee raskaaksi tai on hedelmällisessä iässä tarvitsee erikoislääkärin neuvontaa. Raskautta suunnittelevan naispotilaan epilepsiahoidon tarve on uudelleenarvioitava. Epilepsialääkitystä ei saa lopettaa yhtäkkiä, koska tämä voi johtaa epilepsiakohtauksiin, joilla voi olla vakavia seurauksia sekä äidille että lapselle. Epilepsiaa sairastavien äitien lapsilla on joissakin harvinaisissa tapauksissa havaittu kehitysviiveitä. On mahdotonta sanoa, johtuuko kehitysviive perinnöllisistä tekijöistä, sosiaalisista tekijöistä, äidin epilepsiasta vai epilepsiahoidosta.

### *Gabapentiiniin liittyvä riski*

Ei ole olemassa riittävästi tietoa gabapentiinin käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta. Gabapentiinia saa käyttää raskauden aikana vain, jos mahdollinen hyöty äidille on selvästi suurempi kuin mahdollinen riski sikiölle.

Varmaa johtopäätöstä siitä, suurentaako raskauden aikana otettu gabapentiini synnynäisten epämuodostumien riskiä, ei voida tehdä epilepsian oman luonteen vuoksi ja koska kaikissa ilmoitetuissa raskauksissa äiti on käyttänyt myös muita epilepsialääkevalmisteita.

## Imetys

Gabapentiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Varovaisuutta on noudatettava gabapentiinin käytössä imettävälle äidille, koska vaikutusta rintaruokittuun lapseen ei tunneta. Gabapentiinia saa käyttää imettäville äideille vain, jos hyödyt ovat selkeästi suuremmat kuin riskit.

## Hedelmällisyys

Eläinkokeissa ei havaittu hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Gabapentiinilla voi olla vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Gabapentiini vaikuttaa keskushermostoon ja voi aiheuttaa tokkuraisuutta, heitehuimausta tai muita samantyyppisiä oireita. Vaikka tällaiset oireet olisivat vain lieviä tai keskivaikkeitä, ne voivat olla vaarallisia potilaalle, joka ajaa autoa tai käyttää koneita. Tämä pitää erityisesti paikkansa hoidon aloittamisen yhteydessä ja annoksen suurentamisen jälkeen.

## **4.8 Haittavaikutukset**

Kliinisissä epilepsiaa (lisälääkehoito ja monoterapia) ja neuropaattista kipua koskeneissa tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset on ryhmitelty seuraavassa elinjärjestelmittäin ja yleisyysluokittain (hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinaiset ( $\geq 1/10$

000, < 1/1 000) ja hyvin harvinaiset (< 1/10 000). Haittavaikutukset, joiden yleisyysluokka kliinisissä tutkimuksissa vaihteli, on ilmoitettu suurimman esiintymistiheyden mukaan.

Myyntiluvan saamisen jälkeen ilmoitetut muut reaktiot on merkitty taulukkoon esiintymistiheydeltään tuntemattomina (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin) ja kursivoituina.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Haittavaikutus</b>
<b>Infektiot</b>	
Hyvin yleiset	Virusinfektio
Yleiset	Keuhkokuume; hengitystieinfektio; virtsatieinfektio; infektio; välikorvatulehdus
<b>Veri ja imukudos</b>	
Yleiset	Leukopenia
Tuntematon	<i>Trombosytopenia</i>
<b>Immuunijärjestelmä</b>	
Melko harvinainen	Allergiset reaktiot (esim. nokkosihottuma)
Tuntematon	<i>Yliherkkyysoireyhtymä, vaihtelevasti ilmenevä systeeminen reaktio, johon voi liittyä kuumeita, ihottumaa, maksatulehdus, lymfadenopatia, eosinofilia ja joskus muita merkkejä tai oireita; anafylaksia (ks. kohta 4.4)</i>
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	
Yleiset	Ruokahaluttomuus; ruokahalun lisääntyminen
Melko harvinaisest	Hyperglykemia (esiintyy yleisimmin diabetesta sairastavilla potilailla)
Harvinaiset	Hypoglykemia (esiintyy yleisimmin diabetesta sairasta sairastavilla potilailla)
Tuntematon	<i>Hyponatremia</i>
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	
Yleises	Vihamielisyys; sekavuus ja tunne-elämän epävakaus; masennus; ahdistuneisuus; hermostuneisuus; ajattelun poikkeavuus
Melko harvinainen	Agitaatio
Tuntematon	<i>Aistiharhat</i>
<b>Hermosto</b>	
Hyvin yleiset	Uneliaisuus; heitehuimaus; ataksia
Yleiset	Kouristukset; hyperkinesia; dysartria; muistinmenetys; vapina; unettomuus; päänsärky; tuntohäiriöt, kuten parestesia; hypestesia; koordinaatiovaikeudet; silmävärve; refleksien voimistuminen, heikkeneminen tai puuttuminen
Melko harvinaiset	Hypokinesia, henkisen suorituskyvyn heikkeneminen
Harvinaiset	Tajunnanmenetys



Tuntematon	<i>Muut liikehäiriöt (esim. koreoatetoosi, dyskinesia, dystonia)</i>
<b>Silmät</b>	
Yleiset	Näkökyvyn häiriöt, kuten heikkonäköisyys, kaksoiskuvat
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	
Yleiset	Kiertohuimaus
Tuntematon	<i>Korvien soiminen</i>
<b>Sydän</b>	
Melko harvinaiset	Sydämentykytys
<b>Verisuonisto</b>	
Yleiset	Kohonnut verenpaine; vasodilataatio
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
Yleiset	Hengenahdistus; keuhkoputkitulehdus; nielutulehdus; yskä; riniitti
Harvinaiset	Hengityslama
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Yleiset	Oksentelu; pahoinvointi; hammaspoikkeavuudet; ientulehdus; ripuli; vatsakipu; ruoansulatushäiriöt; ummetus; suun tai kurkun kuivuminen; ilmavaivat
Tuntematon	<i>Haimatulehdus</i>
<b>Maksi ja sappi</b>	
Tuntematon	<i>Maksatulehdus; keltaisuus</i>
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	
Yleiset	Kasvoturvotus; purppura, jota kuvaillaan useimmiten fyysisestä traumasta johtuvaksi mustelmoinniksi; ihottuma; kutina; akne
Tuntematon	<i>Stevens-Johnsonin oireyhtymä; angioedeema; erythema multiforme; hiustenlähtö; iho- ja systeemioireinen lääkeainereaktio (DRESS)(ks. kohta 4.4)</i>
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
Yleiset	Nivelkipu; lihaskipu; selkäkipu; lihasten nykiminen
Tuntematon	<i>Rabdomyolyyysi, myoklonus</i>
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	
Tuntematon	<i>Akuutti munuaisten vajaatoiminta, virtsanpidätyskyvyttömyys</i>
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	
Yleiset	Impotenssi
Tuntematon	<i>Rintojen hypertrofia, gynekomastia, seksuaalinen toimintahäiriö (mukaan lukien libidon muutokset, ejakulaatiohäiriöt ja anorgasmia)</i>
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat häitöt</b>	
Hyvin yleiset	Väsymys; kuume
Yleiset	Ääreisturvotus; epänormaali kävely; voimattomuus; kipu; sairautentunne; vilustumisenkaltaiset oireet
Melko harvinaiset	Yleistynyt turvotus
Tuntematon	<i>Vieroitusoireet (lähinnä ahdistuneisuus,</i>

	<i>unettomuus, pahoinvointi, kivut, hikoilu); rintakipu. Selittämättömiä äkkikuolemia on ilmoitettu tapauksissa, joissa syy-yhteyttä gabapentiinihoitoon ei ole vahvistettu</i>
<b>Tutkimukset</b>	
Yleiset	Valkosolujen väheneminen; painonnousu
Melko harvinaiset	Maksantoimintakokeiden (ASAT, ALAT, bilirubiini) arvojen suureneminen
Tuntematon	<i>Veren kreatiinifosfokinaasiarvojen suureneminen</i>
<b>Vammat ja myrkytykset</b>	
Yleiset	Tapaturma, murtuma, nirhauma
Melko harvinaiset	Kaatuminen

Gabapentiinihoitoa saaneilla on ilmoitettu akuuttia haimatulehdusta. Syy-yhteys gabapentiiniin on epäselvä (ks. kohta 4.4).

Potilailla, jotka saavat hemodialyysihoidon loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminnan vuoksi, on ilmoitettu myopatiaa ja siihen liittyneitä kohonneita kreatiinikinaasitasoja.

Hengitystieinfektioita, välikorvatulehdusta, kouristuksia ja keuhkoputkitulehdusta ilmoitettiin vain lapsille tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa. Lisäksi lapsille tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettiin yleisesti aggressiivista käyttäytymistä ja hyperkinesiaa.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
 Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
 Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
 PL 55  
 00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Henkeä uhkaavaa akuuttia toksisuutta ei ole havaittu edes 49 gramman gabapentiinin yliannoksilla. Yliannostuksen oireita ovat olleet heitehuimaus, kaksoiskuvat, puheen sammallus, tokkuraisuus, tajunnanmenetykset, letargia ja lievä ripuli. Kaikki potilaat toipuivat täysin elintoimintoja tukevalla hoidolla. Suurten gabapentiiniannosten imeytyminen on hidastunut, mikä saattaa rajoittaa gabapentiinin imeytymistä yliannostushetkellä ja siten vähentää yliannostuksen aiheuttamaa toksisuutta.

Liian suuret gabapentiiniannokset, erityisesti yhdessä muiden keskushermoston toimintaa vaimentavien lääkkeiden kanssa, voivat johtaa tajuttomuuteen.

Vaikka gabapentiini voidaan poistaa elimistöstä hemodialyysillä, aiempien kokemusten perusteella se ei tavallisesti ole tarpeen. Hemodialyysi voi kuitenkin olla aiheellinen, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta.

Vaikka hiirille ja rotille on annettu suun kautta jopa 8 000 mg/kg gabapentiinia, letaalia annosta ei ole pystytty määrittämään. Eläimillä todettuja akuutin toksisuuden merkkejä olivat ataksia, hengityksen vaikeutuminen, ptoosi, hypoaktiivisuus tai eksitaatio.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut epilepsialääkkeet, ATC-koodi: N03AX12

#### Vaikutusmekanismi

Gabapentiini kulkeutuu helposti aivoihin ja estää epilepsiakohtauksia useassa epilepsian eläinmallissa. Gabapentiinillä ei ole affiniteettiä GABAA- eikä GABAB-reseptoreihin, eikä se myöskään muuta GABAn metaboliaa. Se ei sitoudu aivojen muihin välittäjäaineireseptoreihin, eikä se ole vuorovaikutuksessa natriumkanavien kanssa. Gabapentiini sitoutuu voimakkaasti jänniteherkkien kalsiumkanavien  $\alpha 2\delta$  (alfa2-delta) -alaysikköön. On ehdotettu, että gabapentiinin eläinten epilepsiakohtauksia estävä vaikutus saattaa perustua sen sitoutumiseen  $\alpha 2\delta$ -alaysikköön. Laaja-alainen seulonta ei viittaa muihin vaikutuskohteisiin kuin  $\alpha 2\delta$ .

Useista prekliinisistä malleista saatu tieto osoittaa, että gabapentiinin farmakologinen vaikutus saattaa perustua sen sitoutumiseen  $\alpha 2\delta$ :aan, jolloin eksitatoristen välittäjäaineiden vapautuminen vähenee keskushermoston joillakin alueilla. Tämä aktiviteetti saattaa olla gabapentiinin epilepsiakohtauksia estävän toiminnan taustalla. Ihmisellä näiden gabapentiinin vaikutusten merkitys antikonvulsivisten vaikutusten kannalta on vahvistamatta.

Gabapentiinin teho on osoitettu myös useissa prekliinisissä kivun eläinmalleissa. On ehdotettu, että gabapentiinin sitoutuminen  $\alpha 2\delta$ -alaysikköön johtaa useisiin eri vaikutuksiin, jotka voivat olla vastuussa analgeettisesta vaikutuksesta eläinmalleissa. Gabapentiinin analgeettiset vaikutukset voivat esiintyä selkäytimessä sekä korkeammassa aivokeskuksissa laskevien inhibitoristen kipuratojen kanssa tapahtuvien interaktioiden ansiosta. Näiden prekliinisten ominaisuuksien merkitystä kliinisen vaikutuksen kannalta ihmisellä ei tunneta.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Kliininen lisälääketutkimus 3-12-vuotiailla lapsilla, joilla oli paikallisalkuisia epilepsiakohtauksia: lumelääkkeeseen verrattuna gabapentiini lisäsi lukumääräisesti mutta ei tilastollisesti merkitsevästi niiden potilaiden määrää, joilla saavutettiin vähintään 50-prosenttinen vaste. Ikäryhmittäin tehdyssä hoitovasteen post hoc -lisäanalyyseissä iällä ei todettu tilastollisesti merkitsevää vaikutusta sen paremmin jatkuvana kuin kaksiarvoisenakaan muuttujana (ikäryhmät 3–5 v ja 6–12 v).

Yhteenvedo post hoc -lisäanalyyseihin tuloksista:

Vaste ( $\geq 50$ % parempi) hoito- ja ikäryhmittäin MITT*-populaatiossa			
Ikäryhmä	Lumelääke	Gabapentiini	p-arvo
< 6 vuotta	4/21 (19,0 %)	4/17 (23,5 %)	0,7362

6–12 vuotta	17/99 (17,2 %)	20/96 (20,8 %)	0,5144
-------------	----------------	----------------	--------

\*Modifioituun intention-to-treat-populaatioon kuuluivat määritelmän mukaan kaikki tutkimuslääkitykseen satunnaistetut potilaat, joilta oli saatavilla arviointikelpoiset kohtauspäiväkirjat 28 päivän ajalta sekä lähtötilanteesta että kaksoissokkovaiheesta.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Suun kautta annossa gabapentiinin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 2–3 tunnissa. Gabapentiinin biologinen hyötyosuus (imeytynyt annosfraktio) pienenee yleensä annoksen suuressa. 300 mg:n kapselin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 60 %. Samanaikainen ruoan, myös runsaasti rasvaa sisältävän ruoan, nauttiminen ei vaikuta kliinisesti merkittävästi gabapentiinin farmakokinetiikkaan.

Toistuva annostelu ei vaikuta gabapentiinin farmakokinetiikkaan. Vaikka kliinisissä tutkimuksissa plasman gabapentiinipitoisuus oli yleensä 2–20 mikrog/ml, tällaiset pitoisuudet eivät ennustaneet turvallisuutta eivätkä tehoa. Taulukossa 3 on esitetty farmakokineettiset parametrit.

### Taulukko 3

Yhteenveto gabapentiinin keskimääräisistä (% CV) vakaan tilan farmakokineettisistä parametreista 8 tunnin välein tapahtuvassa hoidossa

Farmakokineettinen parametri	300 mg (N = 7)		400 mg (N = 14)		800 mg (N=14)	
	Keski-arvo	% CV	Keski-arvo	% CV	Keski-arvo	% CV
C <sub>max</sub> (mikrog/ml)	4,02	(24)	5,74	(38)	8,71	(29)
t <sub>max</sub> (h)	2,7	(18)	2,1	(54)	1,6	(76)
T <sub>1/2</sub> (h)	5,2	(12)	10,8	(89)	10,6	(41)
AUC (0-8)	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
Ae% (%)	NA	NA	47,2	(25)	34,4	(37)

C<sub>max</sub> = enimmäispitoisuus plasmassa vakaassa tilassa  
t<sub>max</sub> = C<sub>max</sub>:n saavuttamiseen kulunut aika  
T<sub>1/2</sub> = eliminaation puolintumisaika  
AUC(0-8) = vakaan tilan pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala plasmassa annoksen antamisesta (0 h) 8 tuntia asti annoksen jälkeen.  
Ae% = virtsaan muuttumattomana erittynyt annos prosentteina annoksen antamisesta (0 h) 8 tuntia asti annoksen jälkeen.  
NA = Not available, ei saatavilla.

### Jakautuminen

Gabapentiini ei sitoudu plasman proteiineihin, ja sen jakautumistilavuus on 57,7 litraa. Gabapentiinin pitoisuus aivo-selkäydinnesteessä on epilepsiaa sairastavilla noin 20 % vastaavista vakaan tilan pienimmistä pitoisuuksista plasmassa. Gabapentiini kulkeutuu imettävän naisen rintamaitoon.

## Biotransformaatio

Gabapentiinin metaboliasta ihmisessä ei ole näyttöä. Gabapentiini ei indusoi maksassa lääkemeta-boliasta vastaavia mixed-function oksidaasientsyymejä.

## Eliminaatio

Gabapentiini eliminoituu muuttumattomana yksinomaan munuaisteitse. Gabapentiinin eliminaation puoliintumisaika on annoksesta riippumaton ja keskimäärin 5–7 tuntia.

Plasman gabapentiinipuhdistuma on pienentynyt iäkkäillä potilailla ja potilailla, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt. Gabapentiinin eliminaationopeuden vakio, plasmapuhdistuma ja munuaispuhdistuma ovat suoraan verrannollisia kreatiniinipuhdistumaan.

Gabapentiini voidaan poistaa plasmasta hemodialyysillä. Annostuksen muuttamista suositellaan potilaille, joiden munuaistoiminta on heikentynyt tai jotka saavat hemodialyysihoitoa (ks. kohta 4.2).

Gabapentiinin farmakokinetiikkaa lapsilla on selvitetty 50 terveellä tutkimushenkilöllä, joiden ikä vaihteli 1 kuukaudesta 12 vuoteen. Plasman gabapentiinipitoisuudet ovat yli 5-vuotiailla, mg/kg-pohjalta hoidetuilla lapsilla yleensä samansuuruisia kuin aikuisilla.

Farmakokineettisessä tutkimuksessa 24 terveellä 1–48 kuukauden ikäisellä lapsella havaittiin noin 30 % pienempi altistus (AUC), matalampi  $C_{max}$  ja suurempi puhdistuma potilaan painokiloa kohti verrattuna yli 5-vuotiaiden saatavilla oleviin tietoihin.

## Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Gabapentiinin biologinen hyötyosuus (imeytynyt annosfraktio) pienenee annoksen suuretessa, mikä aiheuttaa epälineaarisuutta farmakokineettisissä parametreissa, myös biologisen hyötyosuuden parametrissa (F), esim.  $Ae\%$ , CL, Vd. Eliminaatiovaiheen farmakokinetiikka (farmakokineettiset parametrit, joihin F ei sisälly, kuten CLr ja  $t_{1/2}$ ) on lineaarinen. Plasman gabapentiinipitoisuudet vakaassa tilassa ovat ennustettavissa kertaannokseen perustuvista tutkimustuloksista.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

### Karsinogeenisuus

Gabapentiinia on annettu ruokaan sekoitettuna hiirille 200, 600 ja 2 000 mg/kg/vrk ja rotille 250, 1 000 ja 2 000 mg/kg/vrk kahden vuoden ajan. Haiman asinoosisolukasvainten ilmaantuvuuden havaittiin lisääntyvän tilastollisesti merkitsevästi vain suurimman annoksen saaneilla urosrotilla. Rotilla (annos 2 000 mg/kg/vrk) mitatut gabapentiinin enimmäispitoisuudet plasmassa olivat 10 kertaa suurempia kuin pitoisuudet, joita ihmisellä on mitattu annoksella 3 600 mg/vrk.

Urosrotilla todetut haiman asinoosisolukasvaimet olivat maligniteetiltaan matala-asteisia, eivät vaikuttaneet eloonjääneisyyteen, eivät metastasoituneet eivätkä invasoituneet ympäröivään kudokseen. Kasvaimet olivat samankaltaisia kuin samanaikaisen vertailuryhmän rotilla. Näiden urosrotilla esiintyneiden haiman asinoosisolukasvainten merkitys suhteessa ihmisen karsinogeenisuusriskiin on epäselvä.

### Mutageenisuus

Gabapentiinilla ei ole osoitettu geenitoksisuutta. Se ei ollut mutageeninen bakteeri- ja nisäkässoluilla tehdyissä in vitro -vakiokokeissa. Se ei aiheuttanut kromosomirakenteen poikkeavuuksia nisäkässoluissa in vitro tai in vivo eikä myöskään mikrotumamuodostusta hamstereiden luuytimessä.

### Hedelmällisyyden heikkeneminen

Rotilla ei havaittu hedelmällisyyteen eikä lisääntymiseen kohdistuvia haittavaikutuksia, kun annos oli enintään 2 000 mg/kg (noin 5 kertaa suurempi kuin ihon pinta-alan mg/m<sup>2</sup>-pohjalta laskettu ihmisen enimmäisvuorokausiannos).

### Teratogeenisuus

Verrokkeihin verrattuna gabapentiini ei lisännyt epämuodostumien ilmaantuvuutta poikasilla, joiden emoille tiineyden aikana annetut gabapentiiniannokset olivat enintään 50 (hiiri), 30 (rotta) ja 25 (kani) kertaa suurempia kuin ihmisen 3 600 mg:n vuorokausiannos (4, 5 ja 8 kertaa suurempia kuin mg/m<sup>2</sup>-pohjalta laskettu ihmisen vuorokausiannos).

Gabapentiini hidasti kallon, selkärangan ja etu- sekä takaraajojen luutumista jyrsijöillä, mikä viittaa sikiön kasvun viivästyymiseen. Tällaisia vaikutuksia ilmeni, kun tiineille hiirille annettiin 1 000 tai 3 000 mg/kg/vrk suun kautta organogeneesin aikana ja rotille 500, 1 000 tai 2 000 mg/kg ennen parittelua, parittelukauden aikana ja koko tiineyden ajan. Nämä annokset ovat noin 1–5 kertaa suurempia kuin ihmiselle mg/m<sup>2</sup>-pohjalta laskettu 3 600 mg:n vuorokausiannos.

Tiineillä hiirillä ei havaittu mitään vaikutuksia annoksella 500 mg/kg/vrk (noin ½ ihmiselle mg/m<sup>2</sup>-pohjalta lasketusta 3 600 mg:n vuorokausiannoksesta).

Rotilla havaittiin virtsanjohtimen nestelaajentuman ja/tai vesimunuaisen ilmaantuvuuden lisääntymistä hedelmällisyyttä ja yleistä lisääntymiskykyä selvittäneessä tutkimuksessa annoksella 2 000 mg/kg/vrk; teratologisessa tutkimuksessa annoksella 1 500 mg/kg/vrk ja peri- ja postnataalisessa tutkimuksessa annoksilla 500, 1 000 ja 2 000 mg/kg/vrk. Näiden löydösten merkitystä ei tunneta, mutta niihin on yhdistetty kehityksen viivästyminen. Tällaiset annokset ovat myös noin 1–5 kertaa suurempia kuin ihmiselle mg/m<sup>2</sup>-pohjalta laskettu 3 600 mg:n vuorokausiannos.

Kaneilla tehdyssä teratologisessa tutkimuksessa sikiömenetysten ilmaantuvuus implantaation jälkeen lisääntyi, kun kaniemoille organogeneesin aikana annettu vuorokausiannos oli 60, 300 ja 1 500 mg/kg. Nämä annokset ovat noin ¼–8 kertaa suurempia kuin ihmiselle mg/m<sup>2</sup>-pohjalta laskettu 3 600 mg:n

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Kapselin sisältö:

Esigelatinoitu maissitärkkelys

Talkki

Magnesiumstearaatti

#### Kapselikuori:

Gelatin

Titaanidioksidi (E171)  
Keltainen rautaoksidi (E172) (300 mg ja 400 mg)  
Punainen rautaoksidi (E172) (400 mg)

Painomuste:

Shellakka  
Musta rautaoksidi (E172)  
Propyleeniglykoli (E1520)  
Ammoniumhydroksidi (E527)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

PVC-Aclar/alumiini-läpipainopakkaus

Pakkauskoot ovat: 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 200, 300 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle <ja muut käsittelyohjeet>**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Amneal Pharma Europe Limited  
70 Sir John Rogerson's Quay  
Dublin 2  
Irlanti

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

100 mg: 33500  
300 mg: 33501  
400 mg: 33502

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

4.8.2017