

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gabapentin Sandoz 300 mg kapseli, kova

Gabapentin Sandoz 400 mg kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Gabapentin Sandoz 300 mg:

Yksi kova kapseli sisältää 300 mg gabapentiiniä.

Gabapentin Sandoz 400 mg:

Yksi kova kapseli sisältää 400 mg gabapentiiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

300 mg kapseli, kova:

kova liivatekapseli (koko 1), jossa keltainen, läpinäkymätön ala- ja yläosa.

400 mg kapseli, kova:

kova liivatekapseli (koko 0), jossa ruskea, läpinäkymätön ala- ja yläosa.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Epilepsia

Gabapentiini on tarkoitettu lisälääkkeeksi aikuisilla ja vähintään 6-vuotiailla lapsilla esiintyviin paikallisalkuisiin (partiaaliisiin) epilepsia-kohtauksiin, jotka ovat tai eivät ole toissijaisesti yleistyviä (ks. 5.1).

Gabapentiini on tarkoitettu monoterapiaan aikuisilla ja vähintään 12-vuotiailla nuorilla esiintyviin paikallisalkuisiin (partiaaliisiin) epilepsia-kohtauksiin, jotka ovat tai eivät ole toissijaisesti yleistyviä.

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

Suun kautta.

Gabapentiini voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman ruokaa. Lääke on nieltävä kokonaisuena riittävän nestemäärän (esim. vesilasillisen) kera.

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 – ANNOXEN SUURENTAMINEN HOIDON ALUSSA		
Päivä 1	Päivä 2	Päivä 3
300 mg kerran vuorokaudessa	300 mg kahdesti vuorokaudessa	300 mg kolmesti vuorokaudessa

Epilepsia

Epilepsia vaatii tyypillisesti pitkäaikaishoitoa. Hoitava lääkäri määrittää annostuksen potilaan yksilöllisen sietokyvyn ja tehon perusteella. Jos lääkärin mielestä annosta on pienennettävä tai gabapentiinihoito on lopetettava tai vaihdettava toiseen lääkitykseen, se on tehtävä asteittain vähintään yhden viikon aikana.

Aikuiset ja nuoret:

Kliinisissä tutkimuksissa tehokas vuorokausiannos oli 900–3600 mg. Hoito voidaan aloittaa suurentamalla annosta taulukossa 1 esitetyllä tavalla tai antamalla ensimmäisenä päivänä 300 mg x 3/vrk. Tämän jälkeen annosta voidaan suurentaa potilaan yksilöllisen vasteen ja sietokyvyn mukaan 300 mg/vrk:n kerta-annoksin 2–3 päivän välein, kunnes saavutetaan enimmäisannos, 3600 mg/vrk. Yksittäistapauksissa gabapentiiniannostuksen suurentaminen on ehkä tehtävä tätä hitaammin. Vuorokausiannoksen 1800 mg saavuttaminen vie vähintään yhden viikon, vuorokausiannoksen 2400 mg yhteensä 2 viikkoa ja vuorokausiannoksen 3600 mg yhteensä 3 viikkoa. Avoimissa kliinisissä pitkäaikaistutkimuksissa jopa 4800 mg:n vuorokausiannokset ovat olleet hyvin siedettyjä. Kokonaisvuorokausiannos on jaettava kolmeen kerta-annokseen, 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. Gabapentiiniä voidaan käyttää myös yhdessä muiden epilepsialääkevalmisteiden kanssa ilman aiheutta epäällä että gabapentiinipitoisuus plasmassa tai muiden epilepsialääkevalmisteiden pitoisuudet seerumissa muuttuvat..

Perifeerinen neuropaattinen kipu

Aikuiset

Hoito voidaan aloittaa suurentamalla annosta taulukossa 1 esitetyllä tavalla. Vaihtoehtoisesti aloitusannoksena voidaan antaa 900 mg/vrk jaettuna kolmeen samansuuruiseen annokseen. Tämän jälkeen annosta voidaan suurentaa potilaan yksilöllisen vasteen ja sietokyvyn perusteella 300 mg/vrk:n kerta-annoksin 2–3 päivän välein, kunnes saavutetaan enimmäisannos, 3600 mg/vrk. Yksittäistapauksissa gabapentiiniannostuksen suurentaminen on ehkä tehtävä tätä hitaammin. Vuorokausiannoksen 1800 mg saavuttaminen vie vähintään yhden viikon, vuorokausiannoksen 2400 mg yhteensä 2 viikkoa ja vuorokausiannoksen 3600 mg yhteensä 3 viikkoa.

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

Kaikkia käyttöaiheita koskeva ohje

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

lääkät potilaat (yli 65-vuotiaat)

lääkään potilaan annosta on ehkä muutettava, koska munuaistoiminta heikkenee iän myötä (ks. taulukko 2). lääkeillä 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.

Taulukko 2	
GABAPENTIINIANNOSTUS AIKUISILLE MUNUAISTOIMINNAN PERUSTEELLA	
Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Kokonaisvuorokausiannos ^a (mg/vrk)
≥ 80	900–3600
50–79	600–1800
30–49	300–900
15–29	150 ^b –600
< 15 ^c	150 ^b –300

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

^b Annettava 300 mg:n annoksena joka toinen päivä.

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

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

Kuten muitakin epilepsialääkkeitä käytettäessä, joillakin gabapentiiniä saavilla potilailla voi ilmetä kohtausten tihenemistä tai uudentyyppisiä epilepsia-kohtauksia.

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

Gabapentiiniä ei pidetä tehokkaana ensisijaisesti yleistyvissä epilepsia-kohtauksissa, kuten poissaolo-kohtauksissa, ja joillakin potilailla se voi pahentaa tällaisia epilepsia-kohtauksia. Siksi

varovaisuutta on noudatettava gabapentiinin käytössä potilaille, joilla on monimuotoisia epilepsia-kohtauksia, myös poissaolo-kohtauksia.

Gabapentiiniä 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.

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

Epilepsialääkkeiden käyttäjillä on raportoitu itsetuhoajatuksia ja –käyttäytymistä lääkkeen käyttötarkoituksesta riippumatta. Satunnaistettujen, plasebokontrolloitujen epilepsialääketutkimusten meta-analyysi osoitti itsetuhoajatusten ja –käyttäytymisen riskin vähäistä lisääntymistä. Riskin kasvun mekanismeja ei tunneta, eikä lisääntyneen riskin mahdollisuutta voida sulkea pois Gabapentin Sandoz –kapseleiden käyttäjillä.

Potilaita tulee seurata itsetuhoajatusten ja –käyttäytymisen varalta, ja asianmukaisen hoidon tarvetta tulee harkita. Potilaita (ja heidän omaisiaan) tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, mikäli itsetuhoajatuksia tai –käyttäytymistä esiintyy.

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 käyttämisestä heti alusta alkaen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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 potilaita on seurattava tarkoin

keskushermoston suppressioon viittaavien merkkien (esim. uneliaisuuden) varalta, ja gabapentiini- tai morfiiniannosta 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 noretindronia ja/tai etinyyliestradiolia sisältävien ehkäisytablettien anto ei vaikuta kummankaan aineosan vakaan tilan farmakokinetiikkaan.

Samanaikainen gabapentiinin ja alumiinia 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 Raskaus ja imetys

Epilepsiaan ja epilepsialääkevalmisteisiin liittyvä yleinen riski

Raskauden aikana käytetty epilepsialääke 2-3 –kertaistaa lapsen synnynnäisten epämuodostumien riskin. Useimmiten ilmoitetut synnynnäiset epämuodostumat ovat huulihalkio, kardiovaskulaariset epämuodostumat ja hermostoputken defektit. Synnynnäisten 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

Gabapentiinin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole riittävästi tietoa.

Eläintutkimuksissa on osoitettu lisääntymistoksisuutta (ks. 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Gabapentiiniä saa käyttää raskauden aikana vain, jos mahdollinen hyöty äidille on selvästi suurempi kuin mahdollinen riski sikiölle.

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

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Gabapentiinillä 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 keskivaikeita, 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 [$\geq 1/100$ ja $< 1/10$], melko harvinaiset [$\geq 1/1000$ ja $< 1/100$], harvinaiset [$\geq 1/10000$ ja $< 1/1000$], hyvin harvinaiset [$< 1/10000$], tuntemattomat [koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin]). Haittavaikutukset, joiden yleisyysluokka kliinisissä tutkimuksissa vaihteli, on ilmoitettu suurimman esiintymistiheyden mukaan.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Infektiot

Hyvin yleiset: virusinfektio

Yleiset: keuhkokuume, hengitystieinfektio, virtsatieinfektio, infektio, välikorvatulehdus

Veri ja imukudos

Yleiset: leukopenia

Harvinaiset: trombosytopenia

Immuunijärjestelmä

Harvinaiset: allergiset reaktiot (esim. nokkosihottuma)

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Yleiset: ruokahaluttomuus, ruokahalun lisääntyminen

Psyykkiset haitat

Yleiset: vihamielisyys, sekavuus ja tunne-elämän epävakaus, masentuneisuus, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, ajattelun poikkeavuudet

Harvinaiset: aistiharhat

Hermosto

- Hyvin yleiset: uneliaisuus, heitehuimaus, ataksia
- Yleiset: kouristukset, hyperkinesia, dysartria, muistinmenetyks, vapina, unettomuus, päänsärky, tuntoaistimukset kuten tuntohäiriöt, hypestesia, epänormaali koordinaatio, silmänvärve, refleksien voimistuminen, heikkeneminen tai puuttuminen
- Harvinaiset: liikehäiriöt (esim. koreoatetoosi, dyskinesia, dystonia)

Silmät

- Yleiset: näkökyvyn häiriöt kuten heikkonäköisyys, kaksoiskuvat

Kuulo ja tasapainoelin

- Yleiset: kierto- ja heitehuimaus
- Harvinaiset: tinnitus

Sydän

- Harvinaiset: sydämentykytys

Verisuonisto

- Yleiset: hypertensio, vasodilataatio

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

- Yleiset: hengenahdistus, keuhkoputkitulehdus, nielutulehdus, yskä, nuha

Ruuansulatuselimistö

- Yleiset: oksentelu, pahoinvointi, hampaiden poikkeavuudet, ientulehdus, ripuli, vatsakipu, dyspepsia, ummetus, suun tai kurkun kuivuminen, ilmavaivat

Harvinaiset: haimatulehdus

Maksa ja sappi

Harvinaiset: maksatulehdus, ikterus

Iho ja ihonalainen kudος

Yleiset: kasvojen turvotus, purppura, jota kuvataan useimmiten fyysisestä traumasta johtuvaksi mustelmoinniksi, ihottuma, kutina, akne

Harvinaiset: Stevens-Johnsonin oireyhtymä, angioedeema, erythema multiforme, hiustenlähtö

Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleiset: nivelkipu, lihaskipu, selkäkipu, lihasten nykiminen

Munuaiset ja virtsatiet

Yleiset: inkontinenssi

Harvinaiset: akuutti munuaisten vajaatoiminta

Sukupuolielimet ja rinnat

Yleiset: impotenssi

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleiset: väsymys, kuume

Yleiset: ääreisturvotus tai yleistynyt turvotus, kävelyn poikkeavuudet, voimattomuus, kipu, sairaudentunne, flunssankaltaiset oireet

Harvinaiset: vieroitusoireet (lähinnä ahdistuneisuus, unettomuus, pahoinvointi, kivut, hikoilu), rintakipu. Selittämättömiä äkkikuolemia on ilmoitettu tapauksissa, joissa syy-yhteyttä gabapentiinihoitoon ei ole vahvistettu.

Tutkimukset

Yleiset:	valkosolujen väheneminen, painonnousu
Harvinaiset:	verensokeritason vaihtelut diabetesta sairastavilla potilailla, maksantoimintakokeiden arvojen suureneminen

Vammat ja myrkytykset

Yleiset:	tapaturma, murtuma, hankauma
----------	------------------------------

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

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

4.9 Yliannostus

Henkeä uhkaavaa akuuttia toksisuutta ei ole havaittu edes 49 gramman gabapentiinin yliannoksilla. Yliannostuksen oireita ovat olleet heitehuimaus, kaksoiskuvat, puheen sammallus, tokkuraisuus, 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.

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 8000 mg/kg gabapentiiniä, 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

Farmakoterapeuttiset ryhmät: muut epilepsialäkkeet, ATC-koodi: N03AX12

Gabapentiinin tarkkaa vaikutusmekanismia ei tunneta.

Gabapentiini on rakenteeltaan samankaltainen kuin välittäjäaine GABA (gamma-aminovoihappo), mutta sillä on erilainen vaikutusmekanismi kuin monilla muilla GABA-synapseissa vaikuttavilla aineilla (mm. valproaatti, barbituraatit, bentsodiatsepiinit, GABA-transaminaasin estäjät, GABAn takaisinoton estäjät, GABA-agonistit ja GABA-aihioläkkeet). Radioaktiivisesti merkityllä gabapentiinillä tehdyissä *in vitro* -tutkimuksissa on löydetty uudentyyppinen peptidin sitoutumiskohta rotan aivokudoksissa, myös neokorteksissa ja hippokampuksessa. Tämä sitoutumiskohta saattaa liittyä gabapentiinin ja sen rakenteellisten johdosten antikonvulsiviseen ja analgeettiseen vaikutukseen. Gabapentiinin sitoutumiskohtaksi on tunnistettu jänniteherkkien kalsiumkanavien alfa₂-delta-alayksikkö.

Gabapentiini ei sitoudu kliinisesti merkityksellisinä pitoisuuksina aivoissa muihin yleisiin lääkeaine- tai välittäjäainereseptoreihin, kuten GABA_A-, GABA_B-, bentsodiatsepiini-, glutamaatti-, gliysiini- tai N-metyyli-D-aspartaattireseptoreihin.

Toisin kuin fenytoiinilla ja karbamatsepiinilla, gabapentiinillä ei ole vaikutuksia natriumkanaviin *in vitro*. Gabapentiini heikentää osittain vasteita glutamaattiagonisti N-metyyli-D-aspartaatile (NMDA) joissakin *in vitro* -koejärjestelmissä, mutta vain yli 100 mikromoolin pitoisuuksilla, joita ei saavuteta *in vivo*. Gabapentiini vähentää hieman monoamiinivälittäjäaineiden vapautumista *in vitro*. Rotilla tehdyissä tutkimuksissa gabapentiini lisäsi GABAn aineenvaihduntaa (turnover) useilla aivoalueilla samaan tapaan kuin natriumvalproaatti, tosin eri aivoalueilla. Näiden gabapentiinin erilaisten vaikutusten merkitys antikonvulsivisten vaikutusten kannalta on vahvistamatta. Eläimillä gabapentiini kulkeutuu helposti aivoihin ja estää epilepsiakohtauksia, jotka on aiheutettu suurimmalla mahdollisella sähköisellä tai kemiallisella konvulsanteilla (mukaan lukien GABA-synteesin estäjät). Gabapentiini estää epilepsiakohtauksia myös geneettisissä malleissa.

Kliininen lisälääketutkimus 3-12-vuotiailla lapsilla, joilla oli paikallisalkuisia epilepsia-kohtauksia: lumelääkkeeseen verrattuna gabapentiini lisäsi lukumääräisesti mutta ei tilastollisesti merkitsevästi niiden potilaiden määrää, joilla saavutettiin vähintään 50-prosenttinen vaste. Ikäryhmittäin tehdyssä hoitovasteen post hoc –lisäanalyysissä iällä ei todettu tilastollisesti merkitsevää vaikutusta sen paremmin jatkuvana kuin kaksiarvoisenakaan muuttujana (ikäryhmät 3–5 ja 6–12 vuotta). Tämän post hoc -lisäanalyysin tulosten yhteenveto on esitetty seuraavassa taulukossa:

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, joilla oli saatavilla arviointikelpoiset kohtauspäiväkirjat 28 päivän ajalta sekä lähtötilanteesta että kaksoissokkovaiheesta.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kun gabapentiini otetaan suun kautta, plasman huippupitoisuudet saavutetaan 2–3 tunnin kuluessa. Gabapentiinin biologinen hyötyosuus (imeytynyt annosfraktio) pienenee yleensä annoksen suuressa. 300 mg:n kapselin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 60 %. Samanaikainen ruuan, myös runsaasti rasvaa sisältävän ruuan, nauttiminen ei vaikuta kliinisesti merkitsevästi gabapentiinin farmakokinetiikkaan.

Toistuva annostelu ei vaikuta gabapentiinin farmakokinetiikkaan. Kliinisissä tutkimuksissa plasman gabapentiinipitoisuudet olivat yleensä 2–20 mikrog/ml, mutta valmisteen turvallisuutta tai tehoa ei voitu ennustaa niiden perusteella. Farmakokineettiset parametrit on esitetty taulukossa 3.

Taulukko 3

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

Farmako- kineettinen parametri	300 mg (n = 7)	400 mg (n = 14)	800 mg (n = 14)			
	Keski- arvo	% CV	Keski- arvo	% CV	Keski- arvo	% CV
C_{max} (µg/ml)	4,02	(24)	5,74	(38)	8,71	(29)
t_{max} (h)	2,7	(18)	2,1	(54)	1,6	(76)
T1/2 (h)	5,2	(12)	10,8	(89)	10,6	(41)
AUC (0–8) (mikrog•h/ml)	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
Ae % (%)	Ei saa- tavilla	Ei saa- tavilla	47,2	(25)	34,4	(37)

C_{max} = Enimmäispitoisuus plasmassa vakaassa tilassa

t_{max} = C_{max} :n saavuttamiseen kuluva aika

T1/2 = Eliminaation puoliintumisaika

AUC(0–8) = Vakaan tilan pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala plasmassa annoksen antamisesta 0–8 tuntiin asti annoksen jälkeen

Ae % = Virtsaan muuttumattomassa muodossa erittynyt annos prosentteina annoksen antamisesta 0–8 tuntiin asti annoksen jälkeen

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.

Metabolia

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

Eliminaatio

Gabapentiini eliminoituu muuttumattomana ainoastaan munuaisten kautta. 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, jos potilaan munuaistoiminta on heikentynyt tai hän saa hemodialyysihoitoa (ks. 4.2).

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

Lineaarisuus/Epälineaarisuus

Gabapentiinin biologinen hyötyosuus (imeytynyt annosfraktio) pienenee annoksen suuretessa, mikä aiheuttaa epälineaarisuutta farmakokineettisissä parametreissa, myös biologisen hyötyosuuden parametrissa (F), esim. Ae %, CL/F, Vd/F. Eliminaatiovaiheen farmakokinetiikka (farmakokineettiset parametrit, joihin F ei sisälly, kuten CLr ja T1/2) on lineaarinen. Plasman gabapentiinipitoisuudet vakaassa tilassa ovat ennustettavissa kerta-annokseen perustuvista tutkimustuloksista.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karsinogeenisuus

Gabapentiiniä annettiin ruokaan sekoitettuna hiirille annoksina 200, 600 ja 2000 mg/kg/vrk ja rotille annoksina 250, 1000 ja 2000 mg/kg/vrk kahden vuoden ajan. Vain suurimman annoksen saaneilla urosrotilla havaittiin haiman asinoosisolukasvainten ilmaantuvuuden tilastollisesti merkitsevää lisääntymistä. Rotilla (annos 2000 mg/kg/vrk) mitatut gabapentiinin enimmäispitoisuudet plasmassa olivat 10 kertaa suurempia kuin pitoisuudet, joita ihmisellä on mitattu annoksella 3600 mg/vrk. Urosrotilla todetut haiman asinoosisolukasvaimet olivat maligniteetiltaan matala-asteisia, eivät vaikuttaneet eloonjääneisyyteen, eivät metastasoineet eivätkä invasoituneet ympäröivään kudokseen. Kasvaimet olivat samankaltaisia kuin samanaikaisen vertailuryhmän rotilla. Näiden urosrotilla esiintyneiden haiman asinoosisolukasvainten merkitys suhteessa ihmisen karsinogeenisuusriskiin on epäselvä.

Mutageenisuus

Gabapentiinin ei ole osoitettu olevan geenitoksinen. Se ei ollut mutageeninen bakteeri- ja nisäkässoluilla tehdyissä *in vitro* -vakiokokeissa. Gabapentiini 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 2000 mg/kg (noin viisi kertaa suurempi kuin ihon pinta-alan mg/m² -pohjalta laskettu ihmisen enimmäisvuorokausiannos).

Teratogeenisuus

Verrokkeihin verrattuna gabapentiini ei lisännyt epämuodostumien ilmaantuvuutta poikasilla, joiden emoilte tiineyden aikana annetut gabapentiiniannokset olivat enintään 50 (hiiri), 30 (rotta) ja 25 (kaniini) kertaa suurempia kuin ihmisen 3600 mg:n vuorokausiannos (4, 5 ja 8 kertaa suurempia kuin mg/m² -pohjalta laskettu ihmisen vuorokausiannos).

Gabapentiini hidasti jyrsijöiden kallon, selkärangan ja etu- ja takaraajojen luutumista, mikä viittaa sikiön kasvun viivästymiseen. Tällaisia vaikutuksia ilmeni, kun tiineet hiiret saivat 1000 tai 3000 mg/kg/vrk annoksia suun kautta organogeneesin aikana ja rotat 500, 1000 tai 2000 mg/kg annoksia ennen parittelua, parittelukauden aikana ja koko tiineyden ajan. Nämä annokset ovat noin 1–5 kertaa suurempia kuin ihmiselle mg/m^2 -pohjalta laskettu 3600 mg:n vuorokausiannos.

Tiineillä hiirillä ei havaittu mitään vaikutuksia annoksella 500 mg/kg/vrk (noin $\frac{1}{2}$ ihmiselle mg/m^2 -pohjalta lasketusta 3600 mg:n vuorokausiannoksesta).

Rotilla havaittiin virtsanjohtimen nestelaajentuman ja/tai vesimunuaisen ilmaantuvuuden lisääntymistä hedelmällisyyttä ja yleistä lisääntymiskykyä selvittäneessä tutkimuksessa annoksella 2000 mg/kg/vrk; teratologisessa tutkimuksessa annoksella 1500 mg/kg/vrk ja peri- ja postnataalisessa tutkimuksessa annoksilla 500, 1000 ja 2000 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^2 -pohjalta laskettu 3600 mg:n vuorokausiannos.

Kaniineilla tehdyssä teratologisessa tutkimuksessa sikiömenetysten ilmaantuvuus implantaation jälkeen lisääntyi, kun kaniiniemoille organogeneesin aikana annettu vuorokausiannos oli 60, 300 ja 1500 mg/kg. Nämä annokset ovat noin 1/4–8 kertaa suurempia kuin ihmiselle mg/m^2 -pohjalta laskettu 3600 mg:n vuorokausiannos.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

Esigelatinoitu maissitärkkelys

Maissitärkkelys

Talkki

Vedetön kolloidinen piidioksidi

Kapselin kuori:

Liivate

Natriumlauryylisulfaatti

300 mg kovat kapselit sisältävät myös seuraavia aineita:

titaanidioksidi (E171)

keltainen rautaoksidi (E172)

400 mg kovat kapselit sisältävät myös seuraavia aineita:

titaanidioksidi (E171)

keltainen rautaoksidi (E172)

punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Läpipainopakkaukset: Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Tablettipurkit: Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PE/PVDC//Al -läpipainopakkaus

HDPE-tablettipurkki, jossa polypropyleeninen turvasuljin.

Pakkauskoot:

300 mg kovat kapselit:

Läpipainopakkaus: 20, 30, 50, 60, 90, 100, 200 tai 500 kovaa kapselia

Tablettipurkki: 50 tai 100 kovaa kapselia

400 mg kovat kapselit:

Läpipainopakkaus: 20, 30, 50, 60, 90, 100, 200 tai 500 kovaa kapselia

Tablettipurkki: 50 tai 100 kovaa kapselia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S, Edvard Thomsens Vej 14, DK-2300 Kööpenhamina S, Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

300 mg: 21967

400 mg: 21968

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.01.2010