

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gabapentin ratiopharm 300 mg kapseli, kova

Gabapentin ratiopharm 400 mg kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 300 mg kova kapseli sisältää 300 mg gabapentiinia.

Yksi 400 mg kova kapseli sisältää 400 mg gabapentiinia.

Apuaineet:

Yksi kova kapseli sisältää soijaa.

Yksi 300 mg kova kapseli sisältää 67,5 mg vedetöntä laktoosia.

Yksi 400 mg kova kapseli sisältää 90 mg vedetöntä laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

Gabapentin ratiopharm 300 mg kapseli, kova: Läpinäkymätön kokonaan keltainen kova liivatekapseli (koko 1), jonka toisella puolella on painatus ”300” ja toisella ”G”.

Gabapentin ratiopharm 400 mg kapseli, kova: Läpinäkymätön kokonaan oranssi kova liivatekapseli (koko 0), jonka toisella puolella on painatus ”400” ja toisella ”G”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Epilepsia

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

Gabapentiini on tarkoitettu monoterapiaan aikuisilla ja vähintään 12-vuotiailla nuorilla esiintyviin paikallisalkuisiin (partiaalisiin) 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.

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

Taulukossa 1 on kuvattu kaikkia käyttöaihteita 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 4 800 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. 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 diabeetisessä 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.

lääkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

lääkkään 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 annostussuosituksen noudattamiseksi.

Taulukko 2	
GABAPENTIINIANNOSTUS AIKUISILLE MUNUAISTOIMINNAN PERUSTEELLA	
Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Kokonaisvuorokausiannos ^a (mg/vrk)
≥ 80	900–3 600
50–79	600–1 800
30–49	300–900
15–29	150 ^b –600
< 15 ^c	150 ^b –300

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

^bannettava 300 mg:n annoksena joka toinen päivä.

^cpotilaat, 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.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, maapähkinälle tai soijalle tai joillekin muille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

Kuten muitakin epilepsialääkkeitä käytettäessä, joillakin gabapentiinia saavilla potilailla voi ilmetä kohtausten tihenemistä tai uudentyypisiä epilepsiakohtauksia.

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

Gabapentiinia ei pidetä tehokkaana ensisijaisesti yleistyvissä epilepsiakohtauksissa, kuten poissaolo-kohtauksissa, ja joillakin potilailla se voi pahentaa tällaisia epilepsiakohtauksia. Siksi

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

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.

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.

Epilepsialääkkeiden käyttäjillä on raportoitu itsetuhoajatuksia ja -käyttäytymistä lääkkeen käyttötarkoituksesta riippumatta. Satunnaistettujen, plasebokontrolloitujen epilepsialäketutkimusten meta-analyysi osoitti itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen riskin vähäistä lisääntymistä. Riskin kasvun mekanismia ei tunneta, eikä lisääntyneen riskin mahdollisuutta voida sulkea pois gabapentiinin 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 käyttämistä heti alusta alkaen.

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, synnynnäinen laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosiimeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

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 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 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 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 synnynnäisten epämuodostumien riskiä, ei voida tehdä epilepsian oman luonteen vuoksi ja koska kaikissa ilmoitetuissa raskauksissa äiti on käyttänyt myös muita epilepsialääkevalmisteita.

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.

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 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 ($\geq 1/100 - < 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1000 - \leq 1/100$) ja harvinaiset ($\geq 1/10000 - \leq 1/1000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10000$), tuntematon (ei voida arvioida saatavilla olevan tiedon perusteella). 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

Tuntematon: Trombosytopenia

Immuunijärjestelmä

Melko harvinaiset: Allergiset reaktiot (esim. nokkosihottuma)

Aineenvaihdunta ja ravitseminen

Yleiset: Ruokahaluttomuus; ruokahalun lisääntyminen

Psyykkiset häiriöt

Yleiset: Vihamielisyys; sekavuus ja tunne-elämän epävakaus; masennus; ahdistuneisuus; hermostuneisuus; ajattelun poikkeavuus

Tuntematon: Aistiharhat

Hermosto

Hyvin yleiset: Uneliaisuus; heitehuimaus; ataksia

Yleiset: Kouristukset; hyperkinesia; dysartria; muistinmenetykset; vapina; unettomuus; päänsärky; tuntoaistimukset, kuten tuntohäiriöt; hypestesia; epänormaali koordinaatio; silmävärve; refleksien voimistuminen, heikkeneminen tai puuttuminen

Melko harvinaiset: Hypokinesia

Tuntematon: Muut liikehäiriöt (esim. koreoatetoosi, dyskinesia, dystonia, asterixis), status epilepticus äkillisen lopettamisen yhteydessä (ks. 4.4 ja 4.2)

Silmät

Yleiset: Näkökyvyn häiriöt, kuten heikkonäköisyys, kaksoiskuvat

Kuulo- ja tasapainoelin

Yleiset: Kiertohuimaus

Tuntematon: Korvien soiminen

Sydän

Melko harvinaiset: Sydämentykytys

Verisuonisto

Yleiset: Kohonnut verenpaine; vasodilataatio

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Yleiset: Hengenahdistus; keuhkoputkitulehdus; nielutulehdus; yskä; riniitti.

Ruoansulatuselimistö

Yleiset: Oksentelu; pahoinvointi; hammaspoikkeavuudet; ientulehdus; ripuli; vatsakipu; ruoansulatushäiriöt; ummetus; suun tai kurkun kuivuminen; ilmavaivat.

Tuntematon: Haimatulehdus

Maksa ja sappi

Tuntematon: Maksatulehdus; keltaisuus

Iho ja ihonalainen kudos

Yleiset: Kasvoturvotus; purppura, jota kuvaillaan useimmiten fyysisestä traumasta johtuvaksi mustelmoinniksi; ihottuma; kutina; akne.

Tuntematon: Stevens-Johnsonin oireyhtymä; angioedeema; erythema multiforme; hiustenlähtö.

Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleiset: Nivelkipu; lihaskipu; selkäkipu; lihasten nykiminen

Tuntematon: Myoklonus

Munuaiset ja virtsatiet

Tuntematon: Virtsanpidätyskyvyttömyys, akuutti munuaisten vajaatoiminta

Sukupuolielimet ja rinnat

Yleiset: Impotenssi

Tuntematon: Rintojen hypertrofia, gynekomastia

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleiset: Väsymys; kuume

Yleiset: Ääreisturvotus; epänormaali kävely; voimattomuus; kipu; sairautentunne; vilustumisenkaltaiset oireet

Melko harvinaiset: Yleistynyt turvotus

Tuntematon: 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

Melko harvinaiset: Maksantoimintakokeiden (ASAT, ALAT, bilirubiini) arvojen suureneminen

Tuntematon: Verensokeritason vaihtelut diabetesta sairastavilla potilailla;

Vammat ja myrkytykset

Yleiset: Tapaturma; murtuma; nirhauma

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

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

Hengitystieinfektioita, välikorvatulehdusta, kouristuksia ja keuhkoputkitulehdusta 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.

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 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

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut epilepsialäkkeet, ATC-koodi: N03AX12

Gabapentiinin tarkkaa vaikutusmekanismia ei tunneta.

Gabapentiini muistuttaa rakenteeltaan hermoston välittäjäainetta GABAa (gamma-aminovoihappo), mutta sen vaikutusmekanismi eroaa vaikutusmekanismeista, joita on useilla muilla GABA-synapseissa vaikuttavilla aineilla, kuten valproaatilla, barbituraateilla, bentsodiatsepiineilla, GABA-transaminaasin estäjillä, GABAn takaisinoton estäjillä, GABA-agonisteilla ja GABA-aihioläkkeillä. Radioaktiivisesti merkityllä gabapentiinilla tehdyissä *in vitro* -tutkimuksissa on löydetty uudentyyppinen peptidin sitoutumiskohta rotan aivokudoksissa, myös neokorteksissa ja hippokampusissa. Tämä sitoutumiskohta saattaa liittyä gabapentiinin ja sen rakenteellisten johdosten antikonvulsiviseen ja analgeettiseen vaikutukseen. Gabapentiinin sitoutumiskohdaksi 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-, glysiini- tai N-metyyli-d-aspartaatti (NMDA) -reseptoreihin.

Toisin kuin fenytoiinilla ja karbamatsepiinilla, gabapentiinilla ei ole vaikutuksia natriumkanaviin *in vitro*. Gabapentiini heikentää osittain vasteita glutamaattiagonisti N-metyyli-D-aspartaatile joissakin *in vitro* -koejärjestelmissä, mutta vain yli 100 mikrom:n pitoisuuksilla, joita ei saavuteta *in vivo*. Gabapentiini vähentää hieman monoamiini-välittäjäaineiden 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 sähköisokilla tai kemiallisilla konvulsanteilla (mukaan lukien GABA-synteesin estäjät). Gabapentiini estää epilepsiakohtauksia myös geneettisissä malleissa.

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 -lisäanalyysissä iällä ei todettu tilastollisesti merkitsevää vaikutusta sen paremmin jatkuvana kuin kaksiarvoisenakaan muuttujana (ikäryhmät 3–5 v ja 6–12 v).

Yhteenveto post hoc -lisäanalyysin tuloksista:

Vaste (≥50 % parempi) hoito- ja ikäryhmittäin MITT*-populaatioissa			
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 kaksoissokkovoitosta.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annossa gabapentiinin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 2–3 tunnissa.

Gabapentiinin biologinen hyötyosuus (imeytynyt annosfraktio) pienenee yleensä annoksen suuretessa. 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

Yhteenvedo 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)	
	Keskiarvo	%CV	Keskiarvo	%CV	Keskiarvo	%CV
C_{max} (mikrog/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% (%)	NA	NA	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 h) 8 tuntiin asti annoksen jälkeen.

Ae% = virtsaan muuttumattomana erittynyt annos prosentteina annoksen antamisesta (0 h) 8 tuntiin 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.

Metabolia

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

Eliminaatio

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

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

Gabapentiini voidaan poistaa plasmasta hemodialyysillä. Annostuksen muuttamista suositellaan potilaille, joiden munuaistoiminta on heikentynyt tai jotka saavat 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, Vd. Eliminaatiovaiheen farmakokinetiikka (farmakokineettiset parametrit, joihin F ei sisälly, kuten CL_r 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 karsinogeenisuusriskiä 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/m²-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 (kaniini) kertaa suurempia kuin ihmisen 3 600 mg:n vuorokausiannos (4, 5 ja 8 kertaa suurempia kuin mg/m²-pohjalta laskettu ihmisen vuorokausiannos).

Gabapentiini hidasti kallon, selkärangan ja etu- sekä takaraajojen luutumista jyrksijöillä, mikä viittaa sikiön kasvun viivästyminen. 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/vrk ennen parittelua, parittelukauden aikana ja koko tiineyden ajan. Nämä annokset ovat noin 1–5 kertaa suurempia kuin ihmiselle mg/m²-pohjalta laskettu 3 600 mg:n vuorokausiannos.

Tiineillä hiirillä ei havaittu mitään vaikutuksia annoksella 500 mg/kg/vrk (noin ½ ihmiselle mg/m²-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/m²-pohjalta laskettu 3 600 mg:n vuorokausiannos.

Kaniineilla tehdyssä teratologisessa tutkimuksessa sikiömenetysten ilmaantuvuus implantaation jälkeen lisääntyi, kun kaniiniemoille organogeneesin aikana annettu vuorokausiannos oli 60, 300 ja

1 500 mg/kg. Nämä annokset ovat noin ¼–8 kertaa suurempia kuin ihmiselle mg/m²-pohjalta laskettu 3 600 mg:n vuorokausiannos.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

Vedetön laktoosi

Maissitärkkelys

Talkki

Kapselin kuori:

Gelatiini

titaanidioksidi (E 171)

keltainen rautaoksidi (E 172)

punainen rautaoksidi (E 172), vain 400 mg kapselissa

Painomuste:

Shellakka

Soijalesitiini

Polydimetyylisiloksaani

Musta rautaoksidi (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

HDPE-pullossa: 3 vuotta

PVC/Al-läpipainopakkauksessa: 3 vuotta

Avatun pakkauksen kesto aika:

HDPE-pullo: 12 viikkoa

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

HDPE-pullo: Pidä pullo tiiviisti suljettuna.

PVC/Al-läpipainopakkaus: Säilytä alkuperäispakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/Al-läpipainopakkaukset. HDPE-pullo, jossa PP-korkki.

Läpipainopakkaukset: 10, 20, 20x1, 50, 60x1, 90, 100, 100x1, 200 (2x100), 250, 500 (5x100) ja 1000 (10x100) kapselia

Pullot: 50, 100, 250 kapselia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä tuoda markkinoille.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH

Graf-Arco-Strasse 3

89079 Ulm

Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

Gabapentin ratiopharm 300 mg: 17814

Gabapentin ratiopharm 400 mg: 17815

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

4.4.2003

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.12.2010