

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gabapentin Actavis 100 mg kapseli, kova
Gabapentin Actavis 300 mg kapseli, kova
Gabapentin Actavis 400 mg kapseli, kova

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.

Apuaineet:

Yksi 100 mg kova kapseli sisältää 22,5 mg laktoosia (vedetöntä).
Yksi 300 mg kova kapseli sisältää 67,5 mg laktoosia (vedetöntä).
Yksi 400 mg kova kapseli sisältää 90,0 mg laktoosia (vedetöntä).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

100 mg kovat kapselit: Valkoista jauhetta sisältävä, kaksiosainen, valkoinen, koon 3 kova gelatiinikapseli, jonka sekä runko-osa että hattuosa ovat läpinäkymättömiä.
300 mg kovat kapselit: Valkoista jauhetta sisältävä, kaksiosainen, keltainen, koon 1 kova gelatiinikapseli, jonka sekä runko-osa että hattuosa ovat läpinäkymättömiä.
400 mg kovat kapselit: Valkoista jauhetta sisältävä, kaksiosainen, oranssi, koon 0 kova gelatiinikapseli, jonka sekä runko-osa että hattuosa ovat läpinäkymättömiä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Epilepsia

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

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

Perifeerinen neuropaattinen kipu

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 ja se on nieltävä kokonaisena riittävän nestemäärän (esim. vesilasillisen) kera.

Taulukossa 1 on kuvattu kaikkia käyttöaiheita koskeva annoksen suurentamisohje, jota suositellaan aikuisille ja 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille 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

Gabapentiinin käytön lopettaminen

Jos gabapentiinin käyttö on lopetettava, nykyisen kliinisen käytännön mukaisesti on suositeltavaa, että lopettaminen tulee tehdä indikaatiosta riippumatta asteittain vähintään yhden viikon aikana.

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, on se tehtävä asteittain vähintään yhden viikon aikana.

Aikuiset ja nuoret

Kliinisissä tutkimuksissa tehokas gabapentiiniannos oli 900 - 3600 mg/vrk. 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. Annoksen hitaampi suurentaminen saattaa olla tarpeen yksittäisillä potilailla. 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. Tällöin ei ole aihetta 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. Annoksen hitaampi suurentaminen saattaa olla tarpeen yksittäisillä potilailla. 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 kivuliaassa diabeetisessa neuropatiassa ja postherpeettisessä neuralgiassa, ei ole selvitetty kliinisisissä tutkimuksissa 5 kuukautta pidemmältä ajalta. Jos potilas tarvitsee hoitoa perifeeriseen neuropaattiseen kipuun yli 5 kuukauden ajan, hoitavan lääkärin tulee arvioida potilaan kliininen tila ja määrittää hoidon jatkamisen tarve.

Ohjeet kaikkiin käyttöaiheisiin

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

Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

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

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Annostuksen muuttamista suositellaan potilaille, joiden munuaistoiminta on heikentynyt taulukossa 2 esitetyllä tavalla ja/tai jotka saavat hemodialyysihoitoa. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 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

^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 saaville anuriapotilaille, jotka eivät ole aiemmin saaneet gabapentiinia, suositellaan kyllästysannosta 300 - 400 mg ja sen jälkeen 200 - 300 mg gabapentiinia jokaisen 4 tunnin hemodialyysin jälkeen. Välipäivinä, jolloin potilas ei ole dialyysissä, gabapentiinia ei tule antaa.

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 tai apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Tämän takia 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.

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. kohta 4.2).

Kuten muitakin epilepsialääkkeitä käytettäessä, joillakin gabapentiinia saavilla potilailla voi ilmetä kohtausten tihenemistä tai uudentyyppisiä 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 poissaolokohtauksissa, ja se voi pahentaa näitä kohtauksia joillakin potilailla. Tämän takia gabapentiinia on käytettävä varoen potilaille, joilla on monimuotoisia kohtauksia, mukaan lukien poissaolokohtaukset.

Gabapentiinia ei ole systemaattisesti tutkittu potilailla, jotka ovat yli 65-vuotiaita. Neuroopaattista 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.

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.

Gabapentin Actavis -kapselit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, 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.

Gabapentiinilla ei ole havaittu yhteisvaikutuksia fenobarbitaalin, fenytoiinin, valproiinihapon tai karbamatsepiinin kanssa.

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 alumiinia tai magnesiumia sisältävien antasidien nauttiminen pienentää gabapentiinin biologista hyötyosuutta jopa 24 %. Suositellaan, että gabapentiini otetaan aikaisintaan kahden tunnin kuluttua antasidin annostelun jälkeen.

Probenesidin anto ei vaikuta gabapentiinin erittymiseen munuaisista.

Vähäistä gabapentiinin munuais erityksen vähenemistä, jolla ei todennäköisesti ole kliinistä merkitystä, on havaittu yhteiskäytössä simetidiinin kanssa.

4.6 Raskaus ja imetys

Epilepsiaan ja epilepsialääkevalmisteisiin liittyvä yleinen riski

Raskauden aikana käytetty epilepsialääke 2–3-kertaistaa lapsen synnynnäisten epämuodostumien riskin. Useimmin ilmoitettuja ovat huulihalkio, kardiovaskulaariset epämuodostumat ja

hermostoputken vauriot. Synnynnäisten epämuodostumien riski saattaa olla suurempi useita eri epilepsialääkkeitä sisältävässä hoidossa kuin monoterapiassa. Siksi on tärkeää käyttää monoterapiaa aina, kun se on mahdollista. Erikoislääkärin on ohjeistettava naisia, jotka saattavat tulla raskaaksi hoidon aikana tai ovat hedelmällisessä iässä. Epilepsialääkityksen tarvetta on uudelleenarvioitava, kun nainen suunnittelee raskautta. Epilepsialääkitystä ei pidä lopettaa yhtäkkiä, sillä tämä voi johtaa hallitsemattomiin kohtauksiin, joista voi olla vakavaa haittaa 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. 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 synnynnäisten epämuodostumien riskiä, ei voida tehdä epilepsian oman luonteen vuoksi ja koska kaikissa ilmoitetuissa raskauksissa äiti on käyttänyt myös muita epilepsialääkevalmisteita.

Gabapentiini erittyy äidinmaitoon. Koska vaikutukset rintaruokittuun lapseen eivät ole tunnettuja, tulee noudattaa varovaisuutta, kun gabapentiinia annetaan imettäville äideille. Gabapentiinia tulee käyttää imettävillä äideillä vain, jos hoidosta saatavat hyödyt ovat selvästi suuremmat kuin riskit.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Gabapentiinilla voi olla vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Gabapentiini vaikuttaa keskushermoon ja voi aiheuttaa uneliaisuutta, 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 täytyy huomioida erityisesti hoitoa aloitettaessa tai annosta nostettaessa.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä epilepsiaa (lisälääkehoito ja monoterapia) ja neuropaattista kipua koskeneissa tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset on ryhmitelty seuraavassa elinjärjestelmittäin ja yleisyysluokittain (hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$). Haittavaikutukset, joiden yleisyysluokka kliinisissä tutkimuksissa vaihteli, on ilmoitettu suurimman esiintymistiheyden mukaan.

Markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset on ilmoitettu alla olevassa listassa esiintyvyydellä ”tuntematon” (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin) kursivilla.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Infektiot

Hyvin yleinen: virusinfektio

Yleinen: keuhkokuume, hengitystieinfektio, virtsatieinfektio, infektio, välikorvatulehdus

Veri ja imukudos

Yleinen: leukopenia
Tuntematon: *trombosytopenia*

Immuunijärjestelmä

Melko harvinainen: allergiset reaktiot (esim. urtikaria)

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Yleinen: ruokahaluttomuus, ruokahalun lisääntyminen

Psyykkiset häiriöt

Yleinen: vihamielisyys, sekavuus ja tunteiden epävakaus, depressio, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, epänormaali ajattelu
Tuntematon: *hallusinaatiot*

Hermosto

Hyvin yleinen: uneliaisuus, heitehuimaus, ataksia
Yleinen: kouristukset, hyperkinesiat, dysartria, muistinmenetykset, vapina, unettomuus, päänsärky, tuntoaistimukset kuten parestesiat, hypestesia, epänormaali koordinaatio, nystagmus, refleksien voimistuminen, heikkeneminen tai puuttuminen
Melko harvinainen: hypokinesia
Tuntematon: *liikehäiriöt (esim. koreoatetoosi, dyskinesia, dystonia)*

Silmät

Yleinen: näköhäiriöt kuten amblyopia, diplopia

Kuulo ja tasapainoelin

Yleinen: huimaus
Tuntematon: *korvien soiminen*

Sydän

Melko harvinainen: palpitaatiot

Verisuonisto

Yleinen: hypertensio, vasodilataatio

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Yleinen: hengenahdistus, bronkiitti, faryngiitti, yskä, riniitti

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: oksentelu, pahoinvointi, hammaspoikkeavuudet, ientulehdus, ripuli, vatsakipu, ruoansulatushäiriöt, ummetus, suun ja nielun kuivuminen, ilmavaihat
Tuntematon: *haimatulehdus*

Maksa ja sappi

Tuntematon: *maksatulehdus, keltaisuus*

Iho ja ihonalainen kudος

Yleinen:	kasvojen turvotus, purppura jota kuvaillaan useimmiten fyysisen trauman aiheuttamaksi mustelmaksi, ihottuma, kutina, akne
Tuntematon:	<i>Stevens-Johnsonin oireyhtymä, angioedeema, erythema multiforme, hiustenlähtö</i>

Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleinen:	nivelkipu, lihaskipu, selkäkipu, lihasten nykiminen
Tuntematon:	<i>myoklonus</i>

Munuaiset ja virtsatiet

Tuntematon:	<i>akuutti munuaisten vajaatoiminta, inkontinenssi</i>
-------------	--

Sukupuolielimet ja rinnat

Yleinen:	impotenssi
Tuntematon:	<i>rintojen hypertrofia, gynekomastia</i>

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleinen:	uupumus, kuume
Yleinen:	perifeerinen turvotus, epänormaali kävely, voimattomuus, kipu, sairauden tunne, flunssankaltaiset oireet
Harvinainen:	yleistynyt turvotus
Tuntematon:	<i>vieroitusoireet (lähinnä ahdistuneisuus, unettomuus, pahoinvointi, kivut, hikoilu), rintakipu. Selittämättömiä äkkikuolemia on ilmoitettu tapauksissa, joissa syy-yhteyttä gabapentiinihoitoon ei ole vahvistettu.</i>

Tutkimukset

Yleinen:	valkosolujen väheneminen, painonnousu
Harvinainen:	kohonneet maksa-arvot (ASAT, ALAT ja bilirubiini)
Tuntematon:	<i>verensokeritason vaihtelut diabetesta sairastavilla potilailla</i>

Vammat ja myrkytykset

Yleinen:	tapaturma, murtuma, hankauma
----------	------------------------------

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

Potilailla, jotka saavat loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaan hemodialyysihoitoa, on raportoitu myopatiaa, johon liittyy kohonnut kreatiinikinaasipitoisuus.

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

Akuuttia hengenvaarallista toksisuutta ei ole havaittu gabapentiinin yliannostuksen yhteydessä annoksilla enintään 49 g/vrk. Yliannostuksen oireita ovat heitehuimaus, kaksoiskuvat, epäselvä puhe, uneliaisuus, 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.

Gabapentiinin yliannostus, erityisesti yhdessä muiden keskushermostoa lamaavien lääkkeiden kanssa, voi johtaa koomaan.

Vaikka gabapentiini voidaan eliminoida hemodialyysillä, aiemmat kokemukset osoittavat, että sitä ei yleensä tarvita. Kuitenkin potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa, hemodialyysi voi olla tarpeen.

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 epilepsialäkkeet, ATC-koodi: N03AX12

Gabapentiinin tarkkaa vaikutusmekanismia ei tunneta.

Gabapentiini on rakenteellisesti sukua hermovälittäjäaineen GABA:n (gamma-aminovoihappo) kanssa, mutta sen vaikutusmekanismi eroaa useiden muiden GABA-synapseihin vaikuttavien lääkeaineiden vaikutusmekanismista, kuten valproaatin, barbituraattien, bentsodiatsepiinien, GABA-transaminaasi-inhibiittorien, GABA:n takaisinnoton estäjien, GABA-agonistien ja GABA-aihiolääkkeiden mekanismista. Radioaktiivisesti merkityllä gabapentiinilla tehdyissä *in vitro* -tutkimuksissa on löydetty uudentyypinen 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.

Kliinisillä pitoisuuksilla gabapentiini ei sitoudu muihin aivojen yleisiin lääkeaine- tai hermovälittäjäainereseptoreihin, kuten GABA_A-, GABA_B-, bentsodiatsepiini-, glutamaatti-, gliysiini- tai N-metyyli-d-aspartaattireseptoreihin.

Gabapentiini ei vaikuta natriumkanaviin *in vitro* ja eroaa tässä fenytolainista ja karbamatsiiniin. Gabapentiini heikentää osittain vasteita glutamaattiagonisti N-metyyli-D-aspartaatile joissakin *in vitro* -koejärjestelmissä, mutta vain yli 100 µM pitoisuuksilla, joita ei saavuteta *in vivo*. Gabapentiini vähentää hieman hermovälittäjämonoamiinien vapautumista *in vitro*.

Gabapentiini lisäsi rottien GABA-aineenvaihduntaa useilla aivoalueilla samaan tapaan kuin natriumvalproaatti, mutta 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 sähköshokilla tai kemiallisilla konvulsanteilla (mukaan lukien GABA:n 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 on esitetty alla olevassa taulukossa:

Vaste (≥ 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 kaksoissokkoviheesta.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annosteltaessa gabapentiinin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 2–3 tunnissa. Gabapentiinin biologinen hyötyosuus (imeytynyt annosfraktio) pienenee yleensä annoksen suurenessa. 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 µg/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)	
	Keskiarvo	%CV	Keskiarvo	%CV	Keskiarvo	%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) (µg/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 = ei saatavilla.

Jakautuminen

Gabapentiini ei sitoudu plasmaproteiineihin ja sen jakautumistilavuus on 57,7 litraa.

Epilepsiapotilailla gabapentiinipitoisuus keskushermostossa on noin 20 % vastaavasta alimmasta vakaan tilan pitoisuudesta plasmassa. Gabapentiini kulkeutuu imettävän naisen rintamaitoon.

Metabolia

Gabapentiinin metaboloitumisesta ihmiselimestössä ei ole viitteitä. Gabapentiini ei indusoi maksan mixed function -oksidaasientsyymejä, jotka ovat vastuussa lääkeaineen metaboloitumisesta.

Eliminaatio

Gabapentiini eliminoituu muuttumattomana yksinomaan munuaisten kautta. Gabapentiinin eliminaation puoliintumisaika on annoksesta riippumatonta ja vaihtelee välillä 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 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 kerta-annokseen perustuvista tutkimustuloksista.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karsinogeenisuus

Gabapentiinia annettiin ruokaan sekoitettuna hiirille 200, 600 ja 2 000 mg/kg/vrk ja rotilla 250, 1 000 ja 2 000 mg/kg/vrk kahden vuoden ajan. Urosrotilla havaittiin suurimmilla annoksilla tilastollisesti merkitsevästi enemmän haiman asinoosisolukasvainten lisääntymistä. 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. Urosrotan haiman asinoosisolukasvaimet olivat maligniteetiltaan lievä-asteisia, ne eivät vaikuttaneet eloonjäämiseen, eivätkä metastasoituneet tai levinneet ympäröivään kudokseen, ja ne olivat samanlaisia kuin vertailuryhmän rotilla esiintyneet. Näiden urosrotilla esiintyneiden haiman asinoosisolukasvainten merkitys ihmisten karsinogeenisuusriskiin on epäselvä.

Mutageenisuus

Gabapentiinilla ei ole genotoksisia vaikutuksia. Se ei ollut mutageeninen bakteeri- ja nisäkässoluilla tehdyissä *in vitro* -vakiokokeissa. Gabapentiini ei aiheuttanut rakenteellisia kromosomimuutoksia nisäkässoluissa *in vitro* tai *in vivo*. Se ei myöskään indusoinut mikrotumamuodostusta hamstereiden luuytimessä.

Hedelmällisyyden heikkeneminen

Haittavaikutuksia lisääntymiskykyyn tai hedelmällisyyteen ei havaittu rotilla annoksella 2000 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 viivästymiseen. 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/m²-pohjalta laskettu 3 600 mg:n vuorokausiannos.

Tiineillä hiirillä ei havaittu mitään vaikutuksia annoksella 500 mg/kg/vrk (noin puolet ihmiselle mg/m²-pohjalta lasketusta 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-kertaisia verrattuna ihmiselle mg/m²-pohjalta laskettuun 3 600 mg:n vuorokausiannokseen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Gabapentin 100 mg kovat kapselit:

Kapselin sisältö:

Laktoosi, vedetön

Maissitärkkelys

Talkki

Kapselikuori:

Titaanidioksidi (E171)

Liivate

Gabapentin 300 mg kovat kapselit:

Kapselin sisältö:

Laktoosi, vedetön

Maissitärkkelys

Talkki

Kapselikuori:

Titaanidioksidi (E171)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Liivate

Gabapentin 400 mg kovat kapselit:

Kapselin sisältö:

Laktoosi, vedetön

Maissitärkkelys

Talkki

Kapselikuori:

Titaanidioksidi (E171)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Punainen rautaoksidi (E172)

Liivate

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

PVC/Al-läpipainopakkaus: 2 vuotta

HDPE-purkki: 3 vuotta

Avaamisen jälkeen:

HDPE-purkki: 12 viikkoa

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

HDPE-purkki: Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

PVC/Al-läpipainopakkaus: Säilytä alkuperäispakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/Alumiini-läpipainopakkaus tai HDPE-purkki, jossa on PP-korkki. Sinetti on valmistettu polystyreenistä ja sen toinen puoli on pinnoitettu EvaWax-paineherkällä kiinnitysaineella.

Pakkauskoot:

Läpipainopakkaukset:

10, 20, 30, 50, 90, 100, 200 (2x100), 250 kovaa kapselia

500 (5x100), 1000 (10x100) kovaa kapselia (sairaalapakkaukset)

20x1, 60x1, 100x1 kovaa kapselia (yksittäispakatut)

Purkit:

50, 100, 250 kovaa kapselia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Actavis Nordic A/S
Ørnegårdsvej 16
2820 Gentofte
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

100 mg: 19286
300 mg: 19287
400 mg: 19288

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

7.3.2005

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.3.2010