VALMISTEYHTEENVETO

1 LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gabapentin Orifarm 300 mg kapseli, kova
Gabapentin Orifarm 400 mg kapseli, kova

2 VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 300 mg kova kapseli sisältää 300 mg gabapentiiniä.
Yksi 400 mg kova kapseli sisältää 400 mg gabapentiiniä.

Apuaineet:

Yksi 300 mg kova kapseli sisältää 50,5 mg laktoosia.
Yksi 400 mg kova kapseli sisältää 67,3 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3 LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

Gabapentin Orifarm 300 mg kapseli, kova: valkoinen sisältö, keltainen kapseli.
Gabapentin Orifarm 400 mg kapseli, kova: valkoinen sisältö, oranssi kapseli.

4 KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

Perifeerisen neuropaattisen kivun hoito
Gabapentiini on tarkoitettu aikuisilla esiityvän 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. Gabapentiinikapselit on nieltävä kokonaisina 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 tässä kappaleessa.

Taulukko 1		
ANNOSTUSKAAVIO – ANNOKSEN SUURENTAMINEN HOIDON ALUSSA		
Päivä 1	Päivä 2	Päivä 3
300 mg kerran vuorokaudessa	300 mg kaksi kertaa vuorokaudessa	300 mg kolme kertaa vuorokaudessa

Gabapentiinihoidon lopettaminen
Jos gabapentiinihoito täytyy lopettaa, on suositeltavaa tehdä se asteittain vähintään yhden viikon aikana nykyisen hoitokäytännön mukaisesti käyttöaiheesta riippumatta.

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

Aikuiset ja nuoret
Kliinisissä tutkimuksissa tehokas vuorokausiannos oli 900–3600 mg. Hoito voidaan aloittaa suurentamalla annosta taulukon 1 mukaisesti tai antamalla ensimmäisenä päivänä 300 mg x 3/vrk. Tämän jälkeen annosta voidaan suurentaa yksilöllisen vasteen ja sietokyvyn perusteella 300 mg vuorokaudessa joka 2–3. päivä enintään tasolle 3600 mg/vrk. Joidenkin potilaiden kohdalla gabapentiiniannoksen suurentaminen on ehkä tehtävä tätä hitaammin. Vähimmäisaika 1800 mg:n vuorokausiannoksen saavuttamiseen on yksi viikko, 2400 mg:n vuorokausiannoksen saavuttamiseen yhteensä kaksi viikkoa ja 3600 mg:n vuorokausiannoksen saavuttamiseen yhteensä kolme viikkoa. Jopa 4800 mg:n vuorokausiannoksia on siedetty hyvin pitkäkestoisissa avoimissa kliinisissä tutkimuksissa. 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 vuorokauden ajan. Tehokas gabapentiiniannos vähintään 6-vuotiailla lapsilla on 25–35 mg/kg/vrk. Jopa 50 mg/kg:n vuorokausiannoksia on siedetty hyvin pitkäkestoisessa kliinisessä tutkimuksessa. Kokonaisvuorokausiannos on jaettava kolmeen kerta-annokseen, joiden antoväli saa olla enintään 12 tuntia.

Ei ole tarpeen seurata gabapentiinin plasmapitoisuuksia gabapentiinihoidon optimoimiseksi. Gabapentiiniä voidaan käyttää yhdessä muiden epilepsialääkkeiden kanssa ilman huolta siitä, että gabapentiinin plasmapitoisuudet tai muiden epilepsialääkkeiden seerumipitoisuudet muuttuvat.

Perifeerinen neuropaattinen kipu

Aikuiset
Hoito voidaan aloittaa suurentamalla annosta taulukon 1 mukaisesti. Vaihtoehtoisesti aloitusannos on 900 mg/vrk jaettuna kolmeen samansuuruiseen annokseen. Tämän jälkeen annosta voidaan suurentaa yksilöllisen vasteen ja sietokyvyn perusteella 300 mg vuorokaudessa joka 2–3. päivä

enintään tasolle 3600 mg/vrk. Joidenkin potilaiden kohdalla gabapentiiniannoksen suurentaminen on ehkä tehtävä tätä hitaammin. Vähimmäisaika 1800 mg:n vuorokausiannoksen saavuttamiseen on yksi viikko, 2400 mg:n vuorokausiannoksen saavuttamiseen yhteensä kaksi viikkoa ja 3600 mg:n vuorokausiannoksen saavuttamiseen yhteensä kolme viikkoa.

Gabapentiinihoidon tehoa ja turvallisuutta perifeerisen neuropaattisen kivun, kuten kivuliaan diabeettisen neuropatian ja herpeksen jälkeisen neuralgian hoidossa, on tutkittu kliinisissä tutkimuksissa, joissa hoitojakson pituus oli enintään viisi kuukautta. Jos potilas tarvitsee hoitoa perifeeriseen neuropaattiseen kipuun yli viisi kuukautta, hoitavan lääkärin on arvioitava potilaan kliininen tila ja määritettävä hoidon jatkamisen tarve.

Ohjeet kaikkiin käyttöaiheisiin
Jos potilaan yleinen terveydentila on huono, esim.. alhainen ruumiinpaino, elinsiirron jälkeinen tila jne., annosta on suurennettava hitaammin, joko käyttämällä pienempiä annosvahvuuksia tai pidentämällä aikaa annosten suurentamisten välillä.

Käyttö iäkkäille potilaille (yli 65-vuotiaille)
Iäkkään potilaan annosta on ehkä muutettava, koska munuaistoiminta heikkenee iän myötä (ks. taulukko 2). Uneliaisuutta, perifeeristä turvotusta tai asteniaa voi esiintyä useammin iäkkäillä kuin nuorilla potilailla.

Käyttö potilaille, joilla on munuaisten toimintahäiriö
Annoksen muuttamista suositellaan potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt taulukossa 2 esitetyllä tavalla, ja/tai potilailla, jotka saavat hemodialyysihoitoa.

Taulukko 2	
MUNUAISTEN TOIMINTAAN PERUSTUVA AIKUISTEN GABAPENTIINIANNOS	
Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Kokonaisannos vuorokaudessa[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 on annettava jaettuna kolmeen annokseen. Pienemmät annokset ovat potilaille, joiden 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 potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on 15 ml/min).

Gabapentin Orifarm -valmistetta on saatavana vain vahvuuksina 300 mg ja 400 mg, mutta muita gabapentiinivahvuuksia on saatavana muilla valmistemerkeillä.

Hemodialyysihoitoa saavat potilaat

Hemodialyysihoitoa saaville anuriapotilaille, jotka eivät ole aiemmin saaneet gabapentiiniä, suositellaan kyllästysannosta 300–400 mg ja sitten 200–300 mg gabapentiiniä jokaisen neljän tunnin hemodialyysin jälkeen. Päivinä, joina dialyysihoitoa ei anneta, potilaalle ei pidä antaa gabapentiinihoitoa.

Potilaat, joilla on munuaisten toimintahäiriö ja jotka saavat hemodialyysihoitoa, gabapentiinin ylläpitoannoksen pitää perustua taulukon 2 annossuosituksiin. Ylläpitoannoksen lisäksi suositellaan 200–300 mg:n lisäannosta kunkin neljän tunnin hemodialyysihoidon jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys gabapentiinille tai apuaineelle (ks. kohta 6.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Itsemurha-ajatuksia ja itsetuhoista käyttäytymistä on raportoitu potilailla, joita hoidettiin epilepsialääkkeillä eri käyttöaiheissa. Meta-analyysi koskien epilepsialääkkeiden lumekontrolloituja ja satunnaistettuja tutkimuksia osoitti myös pientä riskin suurentumista itsemurha-ajatuksien ja itsetuhoisen käyttäytymisen osalta. Tämän riskin mekanismia ei tunneta ja käytettävissä olevat tiedot eivät poissulje mahdollisuutta, että gabapentiini suurentaisi riskiä.

Tämän takia potilaita on seurattava itsemurha-ajatusten ja itsetuhoisen käyttäytymisen merkkien varalta ja asianmukaista hoitoa on harkittava. Potilaita (ja potilaiden hoitajia) on neuvottava ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos merkkejä itsemurha-ajatuksista ja itsetuhoisesta käyttäytymisestä ilmenee.

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

Vaikka näyttöä gabapentiinihoidon kopettamisen aiheuttamista rebound-kohtauksista ei ole, äkillinen antikonvulsiivien käytön lopettaminen epilepsiapotilailla voi johtaa status epilepticuksen kehittymiseen (ks. kohta 4.2).

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

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

Gabapentiiniä ei pidetä tehokkaana hoitona poissaolokohtauksiin ja joillakin potilailla se voi pahentaa näitä kohtauksia. Tämän vuoksi gabapentiiniä on annettava varoen potilaille, joilla on monimuotoisia epilepsiakohtauksia, mukaan lukien poissaolokohtauksia..

Gabapentiiniä ei ole tutkittu järjestelmällisesti 65-vuotiailla tai sitä vanhemmilla potilailla. Eräässä neuropaattista kipua tutkineessa kaksoissokkotutkimuksessa vähintään 65-vuotiailla potilailla esiintyi uneliaisuutta, perifeeristä turvotusta ja asteniaa prosentuaalisesti hieman enemmän kuin nuoremmilla potilailla. Näitä löydöksiä lukuun ottamatta kliiniset tutkimukset tässä ikäryhmässä eivät viittaa siihen, että haittavaikutusprofiili olisi iäkkäillä erilainen kuin nuoremmilla potilailla havaittu.

Pitkäkestoisen (yli 36 viikkoa) gabapentiinihoidon vaikutuksia lasten ja nuorten oppimiseen, älykkyyteen ja kehitykseen, ei ole tutkittu riittävästi. Pitkäaikaishoidon hyödyt on siten punnittava tällaisesta hoidosta mahdollisti koituvia riskejä vasten.

Laboratoriotutkimukset
Virtsasta tehtävä kokonaisproteiinin semikvantitatiivinen liuskatesti voi antaa väärän positiivisen tuloksen. Tämän vuoksi on suositeltavaa varmentaa positiivinen liuskatestin tulos johonkin toiseen analyysiperiaatteeseen perustuvalla menetelmällä, kuten biureettireaktio, turbidometria tai värjäys, tai käyttää näitä vaihtoehtoisia menetelmiä alun alkaen.

Gabapentin Orifarm -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 annettiin terveille vapaaehtoisille tutkimushenkilöille (N = 12) 60 mg morfiinia depotkapseleina kaksi tuntia ennen 600 mg:n gabapentiinikapselin antoa, gabapentiinin keskimääräinen AUC-arvo suureni 44 % verrattuna ilman morfiinia annettuun gabapentiiniin. Siksi potilaita on seurattava tarkoin keskushermoston suppressioon viittaavien merkkien, kuten uneliaisuuden varalta ja gabapentiini- tai morfiiniannosta on pienennettävä asianmukaisesti.

Yhteisvaikutuksia gabapentiinin ja fenobarbitaalin, fenytoiinin, valproiinihapon tai karbamatsepiinin välillä ei ole havaittu.

Gabapentiinin vakaan tilan farmakokinetiikka on samankaltainen terveillä tutkimushenkilöillä ja näitä epilepsialääkkeitä saavilla epilepsiapotilailla.

Samanaikainen gabapentiinin ja noretisteronia ja/tai etinyyliestradiolia sisältävien ehkäisypillereiden käyttö ei vaikuta kummankaan ainesosan vakaan tilan farmakokinetiikkaan.

Samanaikainen gabapentiinin ja alumiinia ja magnesiumia sisältävien antasidien käyttö pienentää gabapentiinin biologista hyötyosuutta jopa 24 %. On suositeltavaa, että gabapentiini otetaan aikaisintaan kaksi tuntia antasidin ottamisen jälkeen.

Probenesidi ei vaikuta gabapentiinin erittymiseen munuaisteitse.

Samanaikainen gabapentiinin ja simetidiinin käyttö vähentää hieman gabapentiinin erittymistä munuaisteitse, mutta tämän ei odoteta olevan kliinisesti merkittävää.

4.6 Raskaus ja imetys

Epilepsiaan ja epilepsialääkkeisiin liittyvä yleinen riski
Synnynnäisten epämuodostumien riski suurenee lapsilla kertoimella 2–3, jos äitiä hoidetaan epilepsialääkkeellä. Useimmin raportoituja syntymävikoja ovat huulihalkio, kardiovaskulaariset epämuodostumat ja hermostoputken viat. Synnynnäisten epämuodostumien riski saattaa olla

suurempi useita eri epilepsialääkkeitä sisältävässä hoidossa kuin yhtä lääkettä sisältävässä hoidossa. Siksi on tärkeää hoitaa vain yhdellä lääkkeellä aina kun mahdollista. Erityisiä neuvoja on annettava naisille, jotka todennäköisesti tulevat raskaiksi tai jotka ovat lapsensaanti-iässä. Raskautta suunnittelevan naispotilaan epilepsiahoidon tarve on uudelleenarvioitava. Epilepsialääkitystä ei pidä lopettaa äkillisesti, sillä tämä voi johtaa epilepsiakohtauksiin, joilla voi olla vakavia vaikutuksia sekä äidille että lapselle. Epilepsiaa sairastavien äitien lapsilla on harvoin havaittu viivästynyttä kehitystä. Ei ole mahdollista erotella, johtuuko viivästynyt kehitys geneettisistä tekijöistä, sosiaalisista tekijöistä, äidin epilepsiasta vai epilepsialääkityksestä.

Gabapentiiniin liittyvä riski
Gabapentiinin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole riittävästi tietoa.

Eläinkokeissa on osoitettu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Gabapentiiniä saa käyttää raskauden aikana, mikäli odotettavissa oleva hyöty äidille on selkeästi suurempi kuin mahdollinen sikiölle aiheutuva vaara.

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

Gabapentiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Koska vaikutuksia rintaruokittuun lapseen ei tunneta, on noudatettava varovaisuutta määrättäessä gabapentiiniä imettävälle äidille. Gabapentiiniä voidaan määrätä imettäville äideille vain, jos hyödyt ovat selkeästi riskejä suuremmat.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Gabapentiinillä voi olla vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Gabapentiini vaikuttaa keskushermostoon ja voi aiheuttaa uneliaisuutta, heitehuimausta tai muita samantyyppisiä oireita. Vaikka tällaiset oireet olisivat vain lieviä tai kohtalaisia, ne voivat mahdollisesti olla vaarallisia potilaille, jotka ajavat tai käyttävät koneita. Tämä koskee erityisesti hoidon aloitusta ja annoksen suurentamisen jälkeistä aikaa.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä epilepsiaa (lisä- ja yksilääkehoitoa) ja neuropaattista kipua koskeneissa tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset on ryhmitelty alla elinjärjestelmän ja yleisyysluokan mukaan (hyvin yleinen (≥/10), yleinen (≥1/100, <1/10), melko harvinainen (≥1/1 000, <1/100), harvinainen (≥1/10 000, <1/1 000)). Haittavaikutukset, joiden yleisyysluokka vaihteli kliinisissä tutkimuksissa, on ryhmitelty suurimman raportoidun esiintymistiheyden mukaan.

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

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Infektiot
Hyvin yleiset: virusinfektio.
Yleiset: keuhkokuume, hengitystieinfektio, virtsatietulehdus, infektio, välikorvan tulehdus.

Veri ja imukudos
Yleiset: leukopenia.
Tuntematon: *trombosytopenia*

Immuunijärjestelmä
Melko harvinaiset: allergiset reaktiot (esim. nokkosihottuma).

Aineenvaihdunta ja ravitsemus
Yleiset: ruokahaluttomuus, ruokahalun voimistuminen.

Psyykkiset häiriöt
Yleiset: vihamielisyys, sekavuus ja tunne-elämän epävakaus, masennus, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, ajattelu poikkeavuus.
Tuntematon: *aistiharhat.*

Hermosto
Hyvin yleiset: uneliaisuus, heitehuimaus, ataksia.
Yleiset: kouristukset, hyperkinesia, dysartria, muistinmenetys, vapina, unettomuus, päänsärky, tuntohäiriöt kuten parestesia, hypestasia, koordinaatiovaikeudet, silmävärve, refleksien voimistuminen, heikkeneminen tai puuttuminen.
Melko harvinaiset: hypokinesia.
Tuntematon: *muut liikehäiriöt (esim. koreatetoosi, dyskinesia, dystonia).*

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, dyspepsia, ummetus, suun tai kurkun kuivuminen, ilmavaivat.
Tuntematon: *haimatulehdus.*

Maksa ja sappi
Tuntematon: *maksatulehdus, keltaisuus.*

Iho ja ihonalainen kudos

Yleiset: kasvojen turvotus, purppura, jota kuvataan useimmin fyysisestä traumasta johtuvaksi mustelmoinniksi, ihottuma, kutina, akne.
Tuntematon: *Stevens-Johnsonin oireyhtymä, angioödeema, erythema multiforme, hiustenlähtö.*

Luusto, lihakset ja sidekudos
Yleiset: nivelsärky, lihassärky, selkäkipu, lihasten nykiminen.
Tuntematon: *myoklonus.*

Munuaiset ja virtsatiet
Tuntematon: *akuutti munuaisten vajaatoiminta, virtsanpidätyskyvyttömyys.*

Sukupuolielimet ja rinnat
Yleiset: impotenssi.
Tuntematon: *rintojen liikakasvu, gynekomastia.*

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat
Hyvin yleiset: väsymys, kuume.
Yleiset: perifeerinen tai yleinen turvotus, epänormaali kävely, voimattomuus, kipu, huonovointisuus, flunssan oireet.
Tuntematon: *vieroitusoireet (useimmiten ahdistus, unettomuus, pahoinvointi, kivut, hikoilu), rintakipu. Selittämättömia äkkikuolemia on raportoitu, mutta niiden syy-yhteyttä gabapentiinihoitoon ei ole vahvistettu.*

Tutkimukset
Yleiset: valkosolujen määrän väheneminen, painon nousu.
Melko harvinaiset: maksan toimintakokeiden (ASAT, ALAT, bilirubiini) arvojen suureneminen.
Tuntematon: *verensokeritason vaihtelut diabetespotilailla.*

Vammat ja myrkytykset
Yleiset: tapaturma, murtuma, hiertymä.

Gabapentiinihoitoa saaneilla on raportoitu akuutta haimatulehdusta. Syy-yhteys gabapentiinin kanssa on epäselvä (ks. kohta 4.4).

Potilailla, jotka saavat hemodialyysihoitoa loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminnan vuoksi, on raportoitu myopatiaa ja kohonneita kreatiinikinaasiarvoja.

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

4.9 Yliannostus

Henkeä uhkaavaa akuuttia toksisuutta ei ole havaittu edes 49 gramman gabapentiinin yliannoksilla. Yliannostuksen oireita ovat heitehuimaus, kaksoiskuvat, puheen sammallus, uneliaisuus, letargia ja lievä ripuli. Kaikki potilaat toipuivat täysin elintoimintoja tukevan hoidon avulla. Gabapentiinin vähentynyt imeytyminen suuremmilla annoksilla voi rajoittaa lääkkeen imeytymistä yliannostushetkellä ja siten vähentää yliannostuksen aiheuttamaa toksisuutta.

Gabapentiinin yliannostukset voivat aiheuttaa tajuttomuutta, erityisesti jos lääkettä otetaan samanaikaisesti muiden keskushermostoa lamaavien lääkkeiden kanssa.

Vaikka gabapentiini voidaan poistaa elimistöstä hemodialyysillä, aiempien kokemusten perusteella se ei yleensä ole tarpeen. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille hemodialyysi voi kuitenkin olla aiheellinen.

Suun kautta otettua tappavaa gabapentiiniannosta ei ole pystytty määrittämään hiirillä ja rotilla, joille annettiin jopa 8000 mg/kg annoksia. Eläimillä akuutin toksisuuden merkkejä olivat ataksia, hengitysvaikeudet, ptoosi, hypoaktiivisuus tai eksitaatio.

5 FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut epilepsialääkkeet
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, bentsodiatsepiineillä, GABA-transaminaasin estäjillä, GABAn takaisinoton estäjillä, GABA-agonisteilla ja GABA-aihiolääkkeillä. Radioaktiivisesti merkityllä gabapentiinillä tehdyissä *In vitro* -tutkimuksissa on löydetty uudentyyppinen peptidin sitoutumiskohta rotan aivokudoksissa, mukaan lukien neokorteksissa ja hippokampuksessa. Tämä sitoutumiskohta voi liittyä gabapentiinin ja sen rakenteellisten johdosten kohtauksia ehkäisevään ja kipua lievittävään vaikutukseen. Gabapentiinin sitoutumiskohdaksi on tunnistettu jänniteherkkien kalsiumkanavien $alfa_2$-delta-alayksikkö.

Gabapentiini ei sitoudu kliinisesti merkittävinä pitoisuuksina aivoissa muihin yleisiin lääkeaine- tai välittäjäaineresepto reihin, kuten $GABA_A$-, $GABA_B$-, bentsodiatsepiini-, glutamaatti-, glysiini- tai N-metyyli-d-aspartaattireseptoreihin.

Gabapentiinillä ei ole vaikutusta natriumkanaviin *in vitro* ja eroaa siten fenytoiinista ja karbamatsepiinista. Gabapentiini heikentää osittain vasteita glutamaattiagostille N-metyyli-d-aspartaatti (NMDA) joissakin koejärjestelmissä *in vitro*, mutta vain yli 100 mikroM pitoisuuksina, joita ei saavuteta *in vivo.* Gabapentiini vähentää hieman monoamiini-välittäjäaineiden vapautumista *in vitro.* Rotilla tehdyissä tutkimuksissa gabapentiini lisää GABA:n aineenvaihduntaa (turnover) useilla aivoalueilla samaan tapaan kuin valproaattinatrium, vaikkakin eri aivoalueilla. Näiden gabapentiinin erilaisten vaikutusten merkitys kouristuksia ehkäisevien vaikutusten kannalta on vahvistamatta. Eläimillä gabapentiini kulkeutuu helposti aivoihin ja estää epilepsiakohtauksia, jotka on aiheutettu suurimmalla mahdollisella sähkösokilla, kemiallisilla konvulsanteilla, mukaan lukien GABA-synteesin estäjät. Gabapentiini estää epilepsiakohtauksia myös geneettisissä malleissa.

Kliininen lisälääketutkimus 3–12-vuotiailla lapsilla, joilla oli paikallisalkuisia epilepsiakohtauksia osoitti, että lumelääkkeeseen verrattuna gabapentiini lisäsi lukumääräisesti muttei tilastollisesti merkitsevästi niiden potilaiden määrää, joilla saavutettiin vähintään 50 %:n 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). Yhteenveto tästä post hoc -lisäanalyysistä 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 kaksoissokkovaiheesta.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen
Suun kautta annosteltaessa plasman gabapentiini-huippupitoisuus saavutetaan 2–3 tunnin kuluessa. Gabapentiinin biologinen hyötyosuus (imeytynyt annosfraktio) pienenee yleensä annoksen suuretessa. 300 mg:n kapselin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 60 %. Ruoalla, mukaan lukien paljon rasvaa sisältävällä ruokavaliolla, ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta gabapentiinin farmakokinetiikkaan.

Toistuva annostelu ei vaikuta gabapentiinin farmakokinetiikkaan. Vaikka plasman gabapentiinipitoisuudet olivat kliinisissä tutkimuksissa yleensä välillä 2–20 mikrog/ml, sellaiset pitoisuudet eivät ennustaneet turvallisuutta tai tehoa. Farmakokineettiset parametrit on esitetty taulukossa 3.

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)
$T_{½}$ (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% (%)	Ei saatavilla	Ei saatavilla	47,2	(25)	34,4	(37)

C_{max} = enimmäispitoisuus plasmassa vakaassa tilassa
T_{max} = C_{max}:n saavuttamiseen kuluva aika
$T_{½}$ = 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.

Jakautuminen
Gabapentiini ei sitoudu plasman proteiineihin ja sen jakaantumistilavuus on 57,7 litraa. Gabapentiinipitoisuus aivo-selkäydinnesteessä epilepsiaa sairastavilla on noin 20 % vastaavista vakaan tilan pienemmistä pitoisuuksista plasmassa. Gabapentiini kulkeutuu imettävän naisen rintamaitoon.

Metabolia
Gabapentiinin metabolista ihmisissä ei ole näyttöä. Gabapentiini ei indusoi maksassa lääkemetabolista vastaavia mixed-function oksidaasientsyymejä.

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

Iäkkäillä potilailla ja potilailla, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt, plasman gabapentiinipuhdistuma on pienentynyt. .Gabapentiinin eliminaationopeudenvakio, plasmapuhdistuma ja munuaispuhdistuma ovat suoraan verrannollisia kreatiniinipuhdistumaan.

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

Gabapentiinin farmakokinetiikkaa lapsilla on selvitetty 50 terveellä koehenkilöllä, joiden ikä vaihteli yhdestä kuukaudesta 12 vuoteen. Yleensä plasman gabapentiinipitoisuudet ovat yli 5-vuotiailla lapsilla samansuuruisia kuin aikuisilla, kun annokset ovat mg/kg -pohjaisia.

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, jotka eivät sisällä F-parametria, kuten CLr ja $T_{½}$) on lineaarinen. Plasman gabapentiinipitoisuudet vakaassa tilassa ovat ennustettavissa kerta-annokseen perustuvista tutkimustuloksista.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karsinogeenisyys
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. Haiman asinoosisolukasvainten ilmaantuvuuden havaittiin lisääntyvän tilastollisesti merkitsevästi vain suurimman annoksen saaneilla urosrotilla. Plasman huippupitoisuudet rotilla annoksella 2000 mg/kg/vrk olivat 10 kertaa suurempia kuin plasmapitoisuudet ihmisillä annoksella 3600 mg/vrk. Urosrotilla todetut haiman asinoosisolukasvaimet olivat maligniteetiltään matala-asteisia, eivät vaikuttaneet eloonjäämiseen, eivät metastasoituneet tai invasoituneet ympäröivään kudokseen ja olivat samankaltaisia kuin samanaikaisen vertailuryhmän rotilla. Näiden urosrotilla esiintyneiden haiman asinoosisolukasvainten merkitys suhteessa ihmisen karsinogeenisuusriskiin on epäselvä.

Mutageenisyys

Gabapentiinillä ei ole osoitettu geenitoksisuutta. Se ei ollut mutageeninen bakteeri- ja nisäkässoluilla tehdyissä *in vitro* –vakiokokeissa.. Gabapentiini ei aiheuttanut kromosomirakenteen poikkeavuuksia nisäkässoluissa *in vitro* tai *in vivo*, eikä mikrotumamuodostusta hamsterien luuytimessä.

Hedelmällisyyden heikkeneminen
Rotilla ei havaittu hedelmällisyyteen tai lisääntymiseen kohdistuvia haittavaikutuksia, kun annos oli enintään 2000 mg/kg (noin 5 kertaa suurempi kuin ihonpinta-alan mg/m^2 -pohjalta laskettu ihmisen enimmäisvuorokausiannos).

Teratogeenisyysi
Gabapentiini ei lisännyt epämuodostumien ilmaantuvuutta kontrolliryhmään verrattuna hiirien, rottien tai kaniinien poikasilla, joiden emoille tiineyden aikana annetut annokset olivat enintään 50, 30 ja 25 kertaa suurempia edellä mainitussa järjestyksessä kuin ihmisen vuorokausiannos 3600 mg (4,5 tai 8 kertaa suurempia edellä mainitussa järjestyksessä kuin mg/m^2 -pohjalta laskettu ihmisen vuorokausiannos).

Gabapentiini hidasti kallon, selkärangan ja etu- sekä takaraajojen luutumista jyrsijöillä, mikä viittaa sikiön kasvun viivästymiseen. Nämä vaikutukset esiintyivät, kun tiineille hiirille annettiin suun kautta 1000 tai 3000 mg/kg/vrk organogeneesin aikana ja rotille 500, 1000 tai 2000 mg/kg ennen parittelua, parittelukauden aikana ja koko tiineyden ajan. Annokset ovat noin 1–5 kertaa suurempia kuin ihmiselle mg/m^2 -pohjalta laskettu 3600 mg:n vuorokausiannos.

Vaikutuksia ei havaittu tiineillä hiirillä, jotka saivat 500 mg/kg/vrk (noin ½ ihmiselle mg/m^2 -pohjalta lasketusta 3600 mg:n vuorokausiannoksesta).

Rotilla havaittiin virtsanjohtimen nestelaajentuman ja/tai vesimunuaisen ilmaantuvuuden lisääntymistä hedelmällisyys- 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 200 mg/kg/vrk. Näiden löydösten merkitystä ei tunneta, mutta niihin on yhdistetty kehityksen viivästyminen. Annokset ovat myös noin 1–5 suurempia kuin ihmiselle mg/m^2 -pohjalta laskettu 3600 mg:n vuorokausiannos.

Kaniineille tehdyssä teratologisessa tutkimuksessa sikiömenetysten ilmaantuvuus implantaation jälkeen lisääntyi, kun kaniiniemoille organogeneesin aikana annettu annos oli 60, 300 ja 1500 mg/kg/vrk. 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: laktoosimonohydraatti, maissitärkkelys, talkki.

300 mg:n kapselin kuori: liivate, titaanidioksidi (E 171), keltainen rautaoksidi (E 172).
400 mg:n kapselin kuori: liivate, titaanidioksidi (E 171), keltainen ja punainen rautaoksidi (E 172).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

36 kuukautta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Läpipainopakkaukset PVC-muovia/alumiinia.

Gabapentin Orifarm -kapselit 300 mg; 20, 25, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 196, 200, 294 ja 300 kapselia.
Gabapentin Orifarm -kapselit 400 mg; 20, 25, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 196, 200, 294 ja 300 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7 MYYNTILUVAN HALTIJA

Orifarm Generics A/S
Energivej 15, 5260 Odense S
Tanska

8 MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Gabapentin Orifarm 300 mg: 19590
Gabapentin Orifarm 400 mg: 19591

9 MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2004-09-03

10 TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.04.2010