

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gabapentin PLIVA 400mg kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Gabapentin PLIVA 400mg kapseli sisältää 400 mg gabapentiinia.
Apuaineet, ks. 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

Valmisteen kuvaus: kova oranssi läpinäkymätön gelatiinikapseli (koko 0).

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lisähoitona paikallisalkuisissa (partiaalisissa) epileptiakohtauksissa, joita ei pystytä riittävästi kontrolloimaan tavanomaisilla epileptilääkkeillä. Postherpeettisen neuralgian hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Yksilöllinen hoito:

Normaali annos on 1200-2400 mg vuorokaudessa jaettuna kolmeen annokseen. Joillakin potilailla saavutetaan terapeuttinen vaikutus jo 900 mg vuorokausiannoksella. Illalla otetun ja sitä seuraavan aamuannoksen väli ei saa olla yli 12 tuntia, jotta voidaan välttää uudet kohtaukset.

Gabapentin PLIVA -kapselit voi ottaa aterian yhteydessä tai niiden välillä. Annoksen alentaminen ja lääkkeen käytön lopettaminen tai korvaaminen toisella epileptilääkkeellä pitää tehdä siten, että annosta vähennetään asteittain vähintään viikon ajan.

Aikuiset ja yli 12- vuotiaat lapset

Aloituserä on enintään 900 mg vuorokaudessa jaettuna kolmeen annokseen. Myöhemmin annosta voidaan nostaa 300-600 mg vuorokaudessa, kunnes saavutetaan optimaalinen ylläpitoannos. Annosta nostettaessa voi esiintyä huimausta, jos annos on korkea ja sitä nostetaan nopeasti. Gabapentiinin pitoisuutta plasmassa ei tarvitse tarkkailla hoitoannosta säädettyä.

Postherpeettinen neuralgia

Postherpeettisen neuralgian hoidossa gabapentiinin ylläpitoannos tulee säätää kliinisen vasteen mukaan ja annos tulee nostaa alla olevan ohjeen mukaisesti. Yleensä haluttu teho saavutetaan 1800–2400 mg vuorokausiannoksella. Joissain tapauksissa voi olla tarpeen nostaa annosta 3600 mg vuorokaudessa, joka on suurin sallittu vuorokausiannos.

Aikuiset (yli 18- vuotiaat):

Halutun annoksen säätäminen tulee tehdä seuraavasti: 1. päivänä 300 mg illalla, 2. päivänä 600 mg jaettuna kahteen annokseen ja 3. päivänä 900 mg jaettuna kolmeen annokseen. Tämän jälkeen annosta nostetaan 300 mg vuorokaudessa, kunnes saavutetaan optimaalinen ylläpitoannos.

Illalla otetun ja sitä seuraavan aamuannoksen väli ei saa olla yli 12 tuntia.

Vanhukset ja munuaisten vajaatoiminnasta kärsivät potilaat:

Munuaisten vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden annosta pitää alentaa. Koska munuaisten toiminta yleensä heikkenee iän myötä, iäkkäiden potilaiden annosta voi joutua säätämään.

Annossuositus:

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Kokonaisvuorokausiannos ¹ (mg)
>80	900-3600
50-79	600-1800
30-49	300-900
15-29	150 ² -600
<15	150 ² -300

- 1) Kokonaisvuorokausiannos pitää jakaa 3 antokertaan.
- 2) 300 mg joka toinen päivä.

Hemodialyysipotilaat:

Aloitusannos on 200-400 mg ja sen jälkeen annetaan 100-300 mg gabapentiinia 4 tunnin välein koko hemodialyysin ajan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys gabapentiinille tai jollekin valmisteeseen sisältämistä apuaineista.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Gabapentiinia ei yleensä pidetä tehokkaana poissaolokohtausten hoidossa, joillakin potilailla se voi jopa pahentaa näitä kohtauksia. Tämän vuoksi gabapentiinia tulee käyttää varoen potilailla, joilla esiintyy monimuotoisia kohtauksia mukaan lukien poissaolokohtaukset.

Gabapentiiniannosta tulee alentaa munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä (ks kohta 4.2. Annostus ja antotapa)

Kohtausten todennäköisyys vähenee joillakin aikaisemmalle hoidolle resistentillä potilailla. Mikäli haluttua vaikutusta ei saavuteta, gabapentiinilääkitys tulee lopettaa vähitellen.

Äkillinen lääkityksen lopettaminen voi aiheuttaa kohtausten lisääntymistä ja jopa status epilepticuksen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Antasidit vähentävät gabapentiinin biologista hyötyosuutta jopa 24 %. On suositeltavaa ottaa gabapentiiniannos noin 2 tuntia antasidiannoksen jälkeen.

Probenesidin anto ei vaikuta gabapentiinin erittymiseen munuaisten kautta.

Samanaikainen simetidiinin ja gabapentiinin annostelu vähentää gabapentiinin erittymistä munuaisten kautta, mutta tällä ei ole kliinistä merkitystä.

Virtsan valkuaisaineiden määritystesti voi antaa väärän positiivisen tuloksen.

Ruokailu ei vaikuta gabapentiinin farmakokinetiikkaan.

Gabapentiinilla ei ole havaittu olevan yhteisvaikutuksia fenytoiinin, valproiinihapon, karbamatsepiinin, fenobarbitaalin ja suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden kanssa.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus: Gabapentiinin käytöstä raskauden aikana ei ole tutkimustuloksia. Eläinkokeissa gabapentiinin annostelun on osoitettu olevan riski sikiölle. (ks. kohta 5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta).

Yleisesti raskauden aikaisen epilepsialääkityksen on todettu aiheuttavan syntyville lapsille 2-3 kertaa enemmän epämuodostumia verrattaessa lapsiin, joiden äidillä ei ole epilepsiaa. Yleisimmin raportoituja epämuodostumia ovat keskushermoston epämuodostumat (anenkefalia, hydrokefalia, mikrokefalia ja spina bifida), sydämen ja luuston epämuodostumat, hypospadija ja huulihalkio. Lapsilla voi myös esiintyä henkistä jälkeenjääneisyttä tai henkisen ja motorisen kehityksen viivästymistä. Hallitsemattomat kohtaukset aiheuttavat haittaa sekä äidille että lapselle. Haitat alkio/sikiökaudella ovat pieniä, mikäli hoitoon käytetään vain yhtä epilepsialääkettä alhaisella annoksella ja jos hoitoon yhdistetään foolihappo jo ennen hedelmöitystä sekä raskauden aikana. Hyödyt ja haitat pitää arvioida ennen gabapentiinin antoa raskauden aikana.

Imetys:

Gabapentiini erittyy äidinmaitoon, keskimääräinen maito/plasma –suhdeluku on 0,73. On arvioitu, että rintaruokinnassa oleva lapsi altistuu gabapentiiniannokselle 1,2 mg/kg päivässä. Gabapentiinin vaikutusta lapseen ei voida poissulkea. Gabapentiinia ei pidä käyttää imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Gabapentiini vaikuttaa keskushermostoon ja voi aiheuttaa joillekin potilaille väsymystä, huimausta ja muita samankaltaisia oireita.

Gabapentin PLIVA -valmisteella on vähäinen tai kohtalainen vaikutus autolla ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Tarkkaavaisuuden lasku, keskittymiskyvyn heikentyminen ja ataksia ovat tavallisia epilepsialääkkeiden haittavaikutuksia. Haittavaikutuksia on raportoitu 50% potilaista, jotka ovat käyttäneet samanaikaisesti useampaa epilepsialääkettä. Haittavaikutukset häviävät yleensä 2 viikon kuluessa.

Yleisluontoiset häiriöt ja annostuspaikan tila:

Yleiset (>1/100, <1/10): Uneliaisuus, nukahtelu, uupumus, väsymys, huimaus, päänsärky, unettomuus, painonnousu, ruokahaluttomuus.

Melko harvinaiset (>1/1000, <1/100): Perifeerinen turvotus.

Hermojärjestelmän häiriöt:

Yleiset (>1/100, <1/10): Ataksia, nystagmus, vapina, muistamattomuus, keskushermostollinen levottomuus, harhatunteukset.

Mahalauku- ja ohutsuolihäiriöt:

Yleiset (>1/100, <1/10): Ruuansulatushäiriöt, oksentelu, pahoinvointi.

Melko harvinaiset (>1/1.000, <1/100): Suun kuivuminen, hampaisiin liittyvät muutokset.

Harvinaiset (>1/10.000, <1/1.000): Haimatulehdus.

Psykiatriset häiriöt:

Yleiset (>1/100, <1/10): Hermostuneisuus, mielialan vaihtelut.

Melko harvinaiset (>1/1.000, <1/100): Masentuneisuus.

Silmäsairaudet:

Yleiset (>1/100, <1/10): Kaksoiskuvat, näköhäiriöt.

Veren ja immuunijärjestelmän häiriöt:

Melko harvinaiset (>1/1.000, <1/100): Leukopenia.

Ihon ja ihonalaiskerrosten häiriöt:

Melko harvinaiset (>1/1.000, <1/100): Kutina.

Tuki- ja liikuntaelimestön, sidekudosten ja luuston häiriöt:

Yleiset (>1/100, <1/10): Nivelkipu, lihaskipu, selkäsärky.

Gabapentiinihoidon yhteydessä on raportoitu erittäin harvoin allergisia reaktioita (kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja monimuotoinen punavihoittuma).

Muutamilla potilailla on raportoitu annoksesta riippuvaa kohtausfrekvenssin kasvua. Annoksesta riippuvia toistuvia epätyypillisiä kohtauksia on myös raportoitu.

4.9 Yliannostus

Akuuttia henkeä uhkaavaa toksisuutta ei ole havaittu 49 g/vrk yliannoksella gabapentiinia.

Yliannostuksen oireita ovat huimaus, kaksoiskuvat, epäselvä puhe, uneliaisuus, välinpitämättömyys ja lievä ripuli. Potilaat toipuivat oireenmukaisen hoidon jälkeen. Gabapentiini voidaan eliminoida hemodialysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Epilepsialääkkeet/analgeetit, ATC-koodi: N03AX12/N02BG

Gabapentiini on rakenteellisesti sukua GABA (gamma-aminovoihappo) -välittäjäaineelle, mutta sen toimintamekanismi eroaa muiden GABA-synapseissa vaikuttavien lääkeaineiden toimintamekanismeista mukaan lukien valproaatit, barbituraatit, bentsodiatsepiinit, GABA-transaminaasin estäjät, GABAn takaisin oton estäjät, GABA-agonistit ja GABA-aihiolääkkeet (esimuodot). Kliinisesti merkittävässä pitoisuuksissa gabapentiini ei sitoudu muihin tunnettuihin lääkeaine- tai välittäjäainereseptoreihin kuten GABA_A, GABA_B, bentsodiatsepiini-, glutamaatti-, glysiini- tai N-metyyli-d- aspartaattireseptoreihin. Gabapentiini eroaa fenytoiinista ja karbamatsepiinista siten, että sillä ei ole vaikutusta natriumkanaviin *in vitro*. Se vähentää jonkin verran monoamiinineurotransmittereiden vapautumista *in vitro*. Rotalla tehdyissä tutkimuksissa gabapentiini vähensi GABAn metaboliaa useissa aivojen osissa samalla tavoin kuin natriumvalproaatti, kuitenkin eri aivoalueilla kuin natriumvalproaatti.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen:

Gabapentiinin biologinen hyötyosuus riippuu annoksesta ja on noin 60% 300 mg annoksen jälkeen ja noin 42% 800 mg annoksen jälkeen. Tämä johtuu siitä, että imeytyminen riippuu annoksesta. Ruuan samanaikainen nauttiminen ei vaikuta gabapentiinin farmakokinetiikkaan. Toistetut annokset eivät myöskään vaikuta gabapentiinin farmakokinetiikkaan ja steady-state -tilan pitoisuudet plasmassa voidaan ennustaa yksittäisen annoksen jälkeen.

Jakautuminen:

Gabapentiinin enimmäispitoisuudet plasmassa saavutetaan 2-3 tunnissa. Gabapentiini ei sitoudu plasman proteiineihin ja sen jakautumistilavuus on 57,7 litraa. Epileptisillä potilailla gabapentiinin pitoisuudet keskushermostossa on noin 20 % vastaavasta steady-state -tilan alhaisimmasta pitoisuudesta plasmassa.

Metabolia:

Gabapentiini ei metaboloidu ihmisen elimistössä eikä se indusoi maksan 'mixed function' - oksidaasientsyymejä, jotka aiheuttavat lääkeaineen metaboloitumisen.

Eliminaatio:

Gabapentiinin eliminaatio plasmasta noudattaa lineaarista farmakokinetiikkaa. Eliminaation puoliintumisaika on annoksesta riippumatta 5-7 tuntia.

lääkällä potilailla joilla munuaisten toiminta on iän myötä heikentynyt, gabapentiinin plasmapuhdistuma-aika laskee ja eliminaation puoliintumisaika nousee (ks. kohta 4.2.).

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Gabapentiinin eliminaatio plasmasta laskimonsisäisen annoksen jälkeen noudattaa lineaarista farmakokinetiikkaa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti toksisuus:

Oraalista letaalia annosta ei pystytty arvioimaan annettaessa hiirille ja rotille 8000 mg/kg gabapentiinia.

Toksisuus toistetun annoksen jälkeen:

Jyrsijöillä ja muilla eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu, että toksiset vaikutukset kohdistuvat maksaan ja munuaisiin.

Fertiliteetti ja lisääntyminen:

Rotilla ei havaittu vaikutuksia fertiliteettiin eikä lisääntymiseen annoksella 200 mg/kg. Hiirillä annos, jolla ei vielä havaittu vaikutuksia oli 500 mg/kg/vrk.

Rotilla havaittiin virtsanjohtimen nestelaajentuma- ja hydronefroositapausten lisääntymistä maternaalisten yli 500 mg/kg vuorokausiannosten jälkeen.

Kaneilla suoritetuissa teratologisissa tutkimuksissa havaittiin alkion kiinnittymisen jälkeisten sikiökuolemien lisääntymistä 60 mg/kg vuorokausiannoksilla.

Mutageenisuus:

Gabapentiini ei omaa genotoksisia vaikutusta. Sen ei havaittu aiheuttavan mutageenisuutta Amesin bakteerimaljalla tehdyssä inkorporaatiokokeessa eikä nisäkässolujen HGPRT-lokuksessa metabolisen aktivaation yhteydessä tai ilman sitä. *In vivo*- tai *in vitro* -kokeissa gabapentiini ei aiheuttanut rakenteellisia kromosomimuutoksia nisäkässoluissa. Se ei myöskään aiheuttanut mikrotumakkeiden muodostumista hamstereiden luuytimessä.

Karsinogeenisuus:

Urosrotilla tehdyissä kokeissa on havaittu haiman hyvän- ja pahanlaatuisten kasvaimien esiintymisen lisääntymistä. Tämän löydöksen kliininen merkitys on epäselvä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö: Vedetön laktoosi, maissitärkkelys, talkki.

Kapselikuori: Liivate, titaanidioksidi (E171), keltainen ja punainen rautaoksidi E172).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

HDPE-purkki: 3 vuotta.

PVC/alumiiniläpipainopakkaus: 2 vuotta.

Kesto aika avaamisen jälkeen: HDPE-purkki: 12 viikkoa

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC/alumiiniläpipainopakkaus tai HD-polyetyleenipurkki, jossa polypropyleenikansi.

Läpipainopakkaukset: 50 ja 100 kapselia.

PE-purkit: 50 ja 100 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

PLIVA Pharma Nordic A/S

H.P. Christensens Vej 1

3000 Helsingør

Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

17813

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

04.04.2003

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.11.2003