

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gabapentin Actavis 300 mg kapseli, kova

Gabapentin Actavis 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, joiden vaikutus tunnetaan:

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.

300 mg kovat kapselit: Valkoista jauhetta sisältävä, kaksiosainen, keltainen, koon 1 kova liivatekapseli, jonka sekä runko-osa että hattuosa ovat läpinäkymättömiä.

400 mg kovat kapselit: Valkoista jauhetta sisältävä, kaksiosainen, oranssi, koon 0 kova liivatekapseli, jonka sekä runko-osa että hattuosa ovat läpinäkymättömiä.

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 yleistäviä (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 yleistäviä.

Perifeerinen neuropaattinen kipu

Gabapentiini on tarkoitettu aikuisilla esiintyvän perifeerisen neuropaattisen kivun, kuten kivuliaan diabeettisen neuropatian ja postherpeettisen neuralgian, hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Taulukossa 1 on kuvattu kaikkia käyttöaiheita koskeva annoksen suurentamisohje, jota suositellaan aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille. Annostusohjeet alle 12-vuotiaille lapsille on annettu erillisen alaotsikon alla jäljempänä tässä kohdassa.

Taulukko 1		
ANNOSTUSKAAVIO – 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. 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 lisäyksin 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. Avaimissa 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.

Pediatriset potilaat

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 suurettamalla 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 suurettaminen 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 kivuliaassa diabeetisessa 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 annosvahvuutta tai pidentämällä annoksen suurettamisväliä.

Iäkkäät (yli 65-vuotiaat)

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

Munuaisten vajaatoiminta

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 annostussuositusten 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 kolmeen annokseen jaettuna. 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).

Annostus hemodialyysipotilaille

Hemodialyysihoidon saaville anuriapotilaille, jotka eivät ole aiemmin saaneet gabapentiiniä, suositellaan kyllästysannosta 300 - 400 mg ja sen jälkeen 200 - 300 mg gabapentiiniä jokaisen 4 tunnin hemodialyysin jälkeen. Päivinä, joina dialyysihoidon ei anneta, potilaalle ei tule antaa gabapentiiniä.

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

Antotapa

Suun kautta.

Gabapentiiniä voi ottaa joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Valmiste on nieltävä kokonaisena riittävän nestemäärän (esim. vesilasillisen) kera.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Itsetuhoiset ajatukset ja itsetuhoisen käyttäytyminen

Potilailla, joita on hoidettu epilepsialäkkeillä eri käyttöaiheissa, on ilmoitettu itsetuhoisia ajatuksia ja itsetuhoista käyttäytymistä. Meta-analyysi koskien epilepsialäkkeiden lumekontrolloituja ja satunnaistettuja tutkimuksia osoitti myös pientä riskin suurentumista itsetuhoisten ajatusten ja itsetuhoisen käyttäytymisen osalta. Tämän riskin mekanismia ei tunneta, eivätkä saatavilla olevat tiedot poissulje mahdollisuutta, että gabapentiini suurentaisi riskiä.

Siksi potilaita olisi seurattava itsetuhoisten ajatusten tai itsetuhoisen käyttäytymisen merkkien varalta ja harkittava asianmukaista hoitoa. Potilaita (ja heidän läheisiään) on neuvottava ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos merkkejä itsetuhoisista ajatuksista tai itsetuhoisesta käyttäytymisestä ilmenee.

Akuutti haimatulehdus

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

Epileptiset kohtaukset

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 gabapentiiniä saavilla potilailla voi ilmetä kohtausten tihenemistä tai uudentyypisiä epilepsia-kohtauksia. Kuten muitakin epilepsialääkkeitä käytettäessä, yritykset siirtyä gabapentiini-monoterapiaan lopettamalla muut samanaikaiset epilepsialääkitykset hoitoon vastaamattomilla potilailla, jotka käyttävät useampaa kuin yhtä epilepsialäkettä, eivät useinkaan onnistu.

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

takia gabapentiinia on käytettävä varoen potilaille, joilla on monimuotoisia kohtauksia, mukaan lukien poissaolo-kohtaukset.

Gabapentiinihoitoon on liitetty heitehuimausta ja uneliaisuutta, jotka voivat lisätä tapaturmaisia loukkaantumisia (kaatumisia). Myös sekavuutta, tajunnanmenetystä ja henkisen suorituskyvyn heikkenemistä on raportoitu markkinoille tulon jälkeen. Tästä johtuen potilaita tulee neuvoa olemaan varovaisia, kunnes lääkkeen mahdolliset vaikutukset ovat selvillä.

Samanaikainen käyttö opioidien kanssa

Opioidihoitoa samanaikaisesti tarvitsevia potilaita on seurattava tarkoin keskushermoston suppressioon viittaavien merkkien (esim. uneliaisuuden, sedaation ja hengityslaman) varalta. Morfiinia ja gabapentiinia samanaikaisesti tarvitsevilla potilailla voi ilmetä gabapentiinipitoisuuksien nousua. Gabapentiini- tai opioidiannosta on pienennettävä asianmukaisesti (ks. kohta 4.5).

Hengityslama

Gabapentiiniin on liitetty vakavia hengityslamatapauksia. Potilailla, joiden hengitystoiminnot ovat vaikeutuneet tai joilla on hengityselinsairaus, jokin neurologinen sairaus tai munuaisten vajaatoiminta tai jotka käyttävät samanaikaisesti keskushermostoon vaikuttavia masennuslääkkeitä, sekä vanhuksilla voi olla muita suurempi riski saada tämä vakava haittavaikutus. Annoksen muuttaminen voi olla näillä potilailla tarpeen.

Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

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

Pediatriset potilaat

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.

Lääkkeen väärinkäyttö ja lääkeriippuvuus

Markkinoille tulon jälkeiset tiedot sisältävät ilmoituksia väärinkäyttö- ja riippuvuustapauksista. Potilaat on arvioitava huolellisesti aiemman lääkkeiden väärinkäytön varalta, ja heitä on seurattava mahdollisten gabapentiinin väärinkäytöstä kertovien merkkien varalta. Merkkejä ovat esimerkiksi lääkehakuinen käytös, annoksen suurentuminen ja lääketoleranssin kehittyminen.

Anafylaksia

Gabapentiini voi aiheuttaa anafylaksiaa. Raportoitujen tapausten oireita ja löydöksiä ovat olleet mm. hengitysvaikeudet, huulten, nielun ja kielen turpoaminen ja välitöntä hoitoa edellyttävä hypotensio. Potilaita on kehoitettava keskeyttämään gabapentiinin käyttö ja hakeutumaan heti lääkärin hoitoon, jos heillä on anafylaksian merkkejä tai oireita.

Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)

Epilepsialääkkeitä, myös gabapentiinia, käyttävillä potilailla on raportoitu vakavia, hengenvaarallisia, systeemisiä yliherkkyysoireita, kuten yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS) (ks. kohta 4.8).

On tärkeää huomioida, että potilaalla saattaa esiintyä yliherkkyyden varhaisia oireita, kuten kuumetta tai imusolmukkeiden suurenemista, vaikka ihottumaa ei olisikaan havaittavissa. Jos tällaisia löydöksiä tai oireita esiintyy, potilaan tilanne on arvioitava välittömästi. Gabapentiinin käyttö on lopetettava, jos löydöksille tai oireille ei voida todeta muuta syytä.

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, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Gabapentiinin ja opioidien käyttöön liittyviä hengityslama- ja/tai sedaatiotapauksia on ilmoitettu spontaaneissa- ja kirjallisuusraporteissa. Joidenkin raporttien kirjoittajat pitivät tätä erityisen huolestuttavana käytettäessä gabapentiinin ja opioidien yhdistelmää, etenkin jos potilaat olivat iäkkäitä.

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 samanaikaisesti opioidihoitoa tarvitsevia potilaita on seurattava tarkoin keskushermoston suppression viittaavien merkkien (esim. uneliaisuuden, sedaation ja hengityslaman) varalta, ja gabapentiini- tai opioidiannosta 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 munuaisteitse.

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Epilepsiaan ja epilepsialääkevalmisteisiin liittyvä yleinen riski

Synnynäisten epämuodostumien riski 2-3-kertaistuu lapsilla, joiden äitejä hoidetaan epilepsialääkkeellä. Useimmin ilmoitettuja ovat huulihalkio, kardiovaskulaariset epämuodostumat ja hermostoputken vauriot. Synnynäisten epämuodostumien riski saattaa olla suurempi useita eri epilepsialääkkeitä sisältävässä hoidossa kuin monoterapiassa. Siksi on tärkeää käyttää monoterapiaa aina, kun se on mahdollista. Naispotilaat, jotka saattavat tulla raskaaksi tai ovat hedelmällisessä iässä tarvitsevat erikoislääkärin neuvontaa. Epilepsialääkityksen tarve on uudelleenarvioitava, kun nainen suunnittelee raskautta. Epilepsialääkitystä ei saa lopettaa yhtäkkiä, koska 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 synnynäisten epämuodostumien riskiä, ei voida tehdä epilepsian oman luonteen vuoksi ja koska kaikissa ilmoitetuissa raskauksissa äiti on käyttänyt myös muita epilepsialääkevalmisteita.

Imetys

Gabapentiini erittyy äidinmaitoon. Koska vaikutuksia rintaruokittuun lapseen ei tunneta, tulee noudattaa varovaisuutta, kun gabapentiinia annetaan imettäville äideille. Gabapentiinia tulee käyttää imettäville äideille vain, jos hoidosta saavat hyödyt ovat selvästi suuremmat kuin riskit.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa ei havaittu hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

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 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 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) ja kursivoituina.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset
Infektiot	
Hyvin yleinen:	virusinfektio
Yleinen:	keuhkokuume, hengitystieinfektio, virtsatieinfektio, infektio, välikorvatulehdus
Veri ja imukudos	
Yleinen:	leukopenia
Tuntematon:	<i>trombosytopenia</i>
Immuunijärjestelmä	
Melko harvinainen:	allergiset reaktiot (esim. nokkosihottuma)
Tuntematon:	<i>anafylaksia, yliherkkyysoireyhtymä, vaihtelevasti ilmenevä systeeminen reaktio, johon voi liittyä kuumetta, ihottumaa, maksatulehdus, lymfadenopatia, eosinofilia ja joskus muita merkkejä tai oireita</i>
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	
Yleinen:	ruokahaluttomuus, ruokahalun lisääntyminen
Melko harvinainen:	hyperglykemia (esiintyy yleisimmin diabetesta sairastavilla potilailla)
Harvinainen:	hypoglykemia (esiintyy yleisimmin diabetesta sairastavilla potilailla)
Tuntematon:	<i>hyponatremia</i>
Psyykkiset häiriöt	
Yleinen:	vihamielisyys, sekavuus ja tunteiden epävakaus, masennus, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, epänormaali ajattelu
Melko harvinainen:	agitaatio
Tuntematon:	<i>aistiharhat</i>
Hermosto	
Hyvin yleinen:	uneliaisuus, heitehuimaus, ataksia
Yleinen:	kouristukset, hyperkinesia, dysartria, muistinmenetykset, vapina, unettomuus, päänsärky, tuntohäiriöt kuten parestesiat, hypestesia, koordinaatiovaikkeudet, silmävärve, refleksien voimistuminen, heikkeneminen tai puuttuminen
Melko harvinainen:	hypokinesia, henkisen suorituskyvyn heikkeneminen
Harvinainen:	tajunnanmenetykset
Tuntematon:	<i>liikehäiriöt (esim. koreoatetoosi, dyskinesia, dystonia)</i>
Silmät	
Yleinen:	näköhäiriöt kuten heikkonäköisyys,

	kaksoiskuvat
Kuulo ja tasapainoelin	
Yleinen:	kiertohuimaus
Tuntematon:	<i>korvien soiminen</i>
Sydän	
Melko harvinainen:	sydämentykytys
Verisuonisto	
Yleinen:	hypertensio, vasodilataatio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Yleinen:	hengenahdistus, keuhkoputkitulehdus, nielutulehdus, yskä, riniitti
Harvinainen:	hengityslama
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen:	oksentelu, pahoinvointi, hammaspoikkeavuudet, ientulehdus, ripuli, vatsakipu, ruoansulatushäiriöt, ummetus, suun ja nielun kuivuminen, ilmavaivat
Melko harvinainen:	dysfagia
Tuntematon:	<i>haimatulehdus</i>
Maksa ja sappi	
Tuntematon:	<i>maksatulehdus, keltaisuus</i>
Iho ja ihonalainen kudος	
Yleinen:	kasvojen turvotus, purppura jota kuvaillaan useimmiten fyysisen trauman aiheuttamiksi mustelmiksi, ihottuma, kutina, akne
Tuntematon:	<i>Stevens-Johnsonin oireyhtymä, angioedeema, erythema multiforme, hiustenlähtö, yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS) (ks. kohta 4.4).</i>
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Yleinen:	nivelkipu, lihaskipu, selkäkipu, lihasten nykiminen
Tuntematon:	<i>rabdomyolyysi, myoklonus</i>
Munuaiset ja virtsatie	
Tuntematon:	<i>akuutti munuaisten vajaatoiminta, virtsanpidätyskyvyttömyys</i>
Sukupuolielimet ja rinnat	
Yleinen:	impotenssi
Tuntematon:	<i>rintojen hypertrofia, gynekomastia, seksuaalinen toimintahäiriö (mukaan lukien libidon muutokset, ejakulaatiohäiriöt ja anorgasmia)</i>
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen:	uupumus, kuume
Yleinen:	perifeerinen turvotus, epänormaali kävely, voimattomuus, kipu, sairauden tunne, flunssankaltaiset oireet
Melko harvinainen:	yleistynyt turvotus
Tuntematon:	<i>vieroitusoireet (lähinnä ahdistuneisuus,</i>

	<i>unettomuus, pahoinvointi, kivut, hikoilu, rintakipu. Selittämättömiä äkkikuolemia on ilmoitettu tapauksissa, joissa syy-yhteyttä gabapentiinihoitoon ei ole vahvistettu.</i>
Tutkimukset	
Yleinen:	valkosolujen väheneminen, painonnousu
Melko harvinainen:	kohonneet maksa-arvot (ASAT, ALAT ja bilirubiini)
Tuntematon:	<i>veren kreatiinifosfokinaasiarvojen suureneminen</i>
Vammat ja myrkytykset	
Yleinen:	tapaturma, murtuma, hankauma
Melko harvinainen:	kaatuminen

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.

Pediatriset potilaat

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Akuuttia hengenvaarallista toksisuutta ei ole havaittu gabapentiinin yliannostuksen yhteydessä annoksilla enintään 49 g. Yliannostuksen oireita olivat heitehuimaus, kaksoiskuvat, epäselvä puhe, uneliaisuus, tajunnanmenetys, 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 poistaa elimistöstä hemodialyysillä, aiemmat kokemukset osoittavat, että sitä ei yleensä tarvita. Kuitenkin potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, 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: Epilepsialäkkeet, Muut epilepsialäkkeet, ATC-koodi: N03AX12

Vaikutusmekanismi

Gabapentiini kulkeutuu helposti aivoihin ja estää epilepsiakohtauksia useassa epilepsian eläinmallissa. Gabapentiinillä ei ole affiniteettiä GABA A- eikä GABA B -reseptoreihin, eikä se myöskään muuta GABAn metaboliaa. Se ei sitoudu aivojen muihin välittäjäaineireseptoreihin, eikä se ole vuorovaikutuksessa natriumkanavien kanssa. Gabapentiini sitoutuu voimakkaasti jänniteherkkien kalsiumkanavien $\alpha 2\delta$ (alfa2-delta) -alaysikköön. On ehdotettu, että gabapentiinin eläinten epilepsiakohtauksia estävä vaikutus saattaa liittyä sen sitoutumiseen $\alpha 2\delta$ -alaysikköön. Laaja-alainen seulonta ei viittaa muihin vaikutuskohteisiin kuin $\alpha 2\delta$.

Useista prekliinisistä malleista saatu tieto osoittaa, että gabapentiinin farmakologinen vaikutus saattaa perustua sen sitoutumiseen $\alpha 2\delta$:aan, jolloin eksitatoristen välittäjäaineiden vapautuminen vähenee keskushermoston joillakin alueilla. Tämä aktiviteetti saattaa olla gabapentiinin epilepsiakohtauksia estävän toiminnan taustalla. Ihmisellä näiden gabapentiinin vaikutusten merkitys antikonvulsivisten vaikutusten kannalta on vahvistamatta.

Gabapentiinilla on osoitettu tehoa myös useissa prekliinisissä kipumalleissa eläimillä. On ehdotettu, että gabapentiinin spesifinen sitoutuminen $\alpha 2\delta$ -alaysikköön johtaisi useisiin eri vaikutuksiin, jotka voivat olla vastuussa analgeettisesta vaikutuksesta eläinmalleissa. Gabapentiinin analgeettiset vaikutukset voivat esiintyä selkäytimessä sekä korkeammissa aivokeskuksissa laskevien inhibitoristen kipuratojen kanssa tapahtuvien interaktioiden ansiosta. Näiden prekliinisten ominaisuuksien merkitystä kliinisen vaikutuksen kannalta ihmisellä ei tunneta.

Kliininen teho ja turvallisuus

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 kaksoissokkovaiheesta.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annosteltaessa 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 %. Samanaikaisen ruoan, myös runsaasti rasvaa sisältävän ruoan, nauttiminen ei vaikuta kliinisesti merkittävästi gabapentiinin farmakokineetiikkaan.

Toistuva annostelu ei vaikuta gabapentiinin farmakokineetiikkaan. 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 aivo-selkäydinnesteessä on epilepsiaa sairastaville potilailla noin 20 % vastaavasta alimmasta vakaan tilan pitoisuudesta plasmassa. Gabapentiini kulkeutuu imettävän naisen rintamaitoon.

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

Gabapentiini eliminoituu muuttumattomana yksinomaan munuaisten kautta. Gabapentiinin eliminaation puoliintumisaika on annoksesta riippumaton ja vaihtelee välillä 5-7 tuntia.

Gabapentiinin plasmapuhdistuma 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. Gabapentiinipitoisuudet plasmassa ovat yli 5-vuotiailla lapsilla yleensä samansuuruiset kuin aikuisilla, kun tilannetta tarkasteltiin mg/kg-pohjalta.

Farmakokineettisessä tutkimuksessa 24 terveellä 1–48 kuukauden ikäisellä lapsella havaittiin noin 30 % pienempi altistus (AUC), matalampi C_{max} ja suurempi puhdistuma potilaan painokiloa kohti verrattuna yli 5-vuotiaiden tilanteesta saatavilla oleviin tietoihin.

Lineaarisuus/Ei-lineaarisuus

Gabapentiinin biologinen hyötyosuus (imeytynyt annosfraktio) pienenee annoksen suuretessa, mikä aiheuttaa epälineaarisuutta farmakokineettisissä parametreissa, myös biologisen hyötyosuuden parametrissa (F), esim. $Ae\%$, CL/F , Vd/F . Eliminaatiovaiheen farmakokinetiikka (farmakokineettiset parametrit, joihin F ei sisälly, kuten CL_r ja $t_{1/2}$) on lineaarinen. Gabapentiinipitoisuudet plasmassa ns. 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 rotille 250, 1 000 ja 2 000 mg/kg/vrk kahden vuoden ajan. Urosrotilla havaittiin suurimmalla annoksella tilastollisesti merkitsevää haiman asinoosisolukasvainten lisääntymistä. Rotilla (annos 2 000 mg/kg/vrk) mitatut gabapentiinin enimmäispitoisuudet plasmassa olivat 10 kertaa suuremmat kuin pitoisuudet, joita ihmisellä on mitattu annoksella 3 600 mg/vrk. Urosrottien 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 karsinogeenisuusriskille on epäselvä.

Mutageenisuus

Gabapentiinilla ei ole geenitoksisia 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, kun annokset olivat 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 (kani) kertaa suuremmat kuin ihmisen 3 600 mg:n vuorokausiannos (4, 5 ja 8 kertaa suuremmat kuin mg/m²-pohjalta laskettu ihmisen vuorokausiannos).

Gabapentiini hidasti kallon, selkärangan ja etu- sekä takaraajojen luutumista jyrsoijöillä, 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 suuremmat kuin mg/m²-pohjalta laskettu ihmisen 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 suuremmat kuin mg/m²-pohjalta laskettu ihmisen 3 600 mg:n vuorokausiannos.

Kaneilla tehdyssä teratologisessa tutkimuksessa sikiömenetysten ilmaantuvuus implantaation jälkeen lisääntyi, kun kaniemoille organogeneesin aikana annetut vuorokausiannokset olivat 60, 300 ja 1 500 mg/kg. Nämä annokset ovat noin 1/4–8-kertaiset verrattuna mg/m²-pohjalta laskettuun ihmisen 3 600 mg:n vuorokausiannokseen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

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 Kesto aika

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 pakkaus koko (pakkaus koot)

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

Pakkaus koot:

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 pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Islanti

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

300 mg: 19287

400 mg: 19288

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 7.3.2005

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22.7.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.9.2019