

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Neurontin, 300 mg kõvakapsel

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga kõvakapsel sisaldab 300 mg gabapentiini.

INN. *Gabapentinum*

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks kõvakapsel sisaldab 41 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel

Kaheosaline kollane läbipaistmatu kõva želatiinkapsel, millele on pressitud “Neurontin 300 mg” ja “PD” ning mis sisaldab valget või valkjat pulbrit.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Epilepsia

Partsiaalsete epilepsiahoogude (sekundaarse generalisatsiooniga või ilma) täiendav ravi täiskasvanutel ja 6-aastastel ning vanematel lastel (vt lõik 5.1).

Partsiaalsete epilepsiahoogude (sekundaarse generalisatsiooniga või ilma) monoterapia täiskasvanutel ja 12-aastastel ning vanematel noorukitel.

Perifeerne neuropaatiline valu

Perifeerse neuropaatilise valu ravi täiskasvanutel, nt valulik diabeetiline neuropaatia ja postherpeetiline neuralgia.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Kõikide näidustuste puhul on ravi alustamiseks toodud tabelis 1 skeem annuse kohandamiseks, mida on soovitatav kasutada täiskasvanutel ja 12-aastastel ja vanematel noorukitel. Annustamisjuhised alla 12-aastastele lastele on toodud selles lõigus hiljem, erineva alapealkirja all.

Tabel 1.		
ANNUSTAMISSKEEM – ANNUSE KOHANDAMINE RAVI ALUSTAMISEL		
1. päev	2. päev	3. päev
300 mg üks kord ööpäevas	300 mg kaks korda ööpäevas	300 mg kolm korda ööpäevas

Gabapentiiniga ravi lõpetamine

Vastavalt kehtivale kliinilisele praktikale soovitatakse ravi lõpetamisel gabapentiiniga seda teha järkjärgult, minimaalselt ühe nädala jooksul, näidustusest sõltumata.

Epilepsia

Epilepsia nõuab tavaliselt pikaajalist ravi. Annuse määrab raviarst sõltuvalt patsiendi individuaalsest taluvusest ja ravimi toimest.

Täiskasvanud ja noorukid

Kliinilistes uuringutes oli efektiivne annus vahemikus 900...3600 mg ööpäevas. Ravi võib alustada annuse kohandamisega vastavalt tabelile 1 või manustades esimesel päeval 300 mg kolm korda ööpäevas (TID). Seejärel võib annust sõltuvalt konkreetse patsiendi ravivastusest ja taluvusest suurendada 300 mg kaupa ööpäevas iga 2...3 päeva tagant kuni maksimaalse annuseni 3600 mg ööpäevas. Mõnedel patsientidel võib vaja olla gabapentiini annuse aeglasem kohandamine. Minimaalne aeg jõudmiseks annuseni 1800 mg ööpäevas on üks nädal, annuseni 2400 mg ööpäevas 2 nädalat ja annuseni 3600 mg ööpäevas 3 nädalat. Pikaajalistes avatud kliinilistes uuringutes olid annused kuni 4800 mg ööpäevas hästi talutavad. Kogu ööpäevane annus tuleb jagada kolmeks üksikannuseks ja et vältida võõrutuskramptide teket ei tohi maksimaalne aeg kahe annuse manustamise vahel ületada 12 tundi.

6-aastased ja vanemad lapsed

Algannus peab olema vahemikus 10...15 mg/kg ööpäevas ja efektiivne annus saavutatakse annuse kohandamisega ligikaudu 3 päeva jooksul. Gabapentiini efektiivne annus 6-aastastel ja vanematel lastel on 25...35 mg/kg ööpäevas. Pikaajalises kliinilises uuringus olid annused kuni 50 mg/kg ööpäevas hästi talutavad. Kogu ööpäevane annus tuleb jagada kolmeks üksikannuseks ja maksimaalne aeg annuste manustamise vahel ei tohi ületada 12 tundi.

Gabapentiini ravi optimeerimiseks ei ole vaja jälgida gabapentiini plasmakontsentratsiooni. Lisaks võib gabapentiini kasutada koos teiste epilepsiavastaste ravimitega, ilma et see mõjutaks gabapentiini plasmakontsentratsiooni või teiste epilepsiavastaste ravimite seerumikontsentratsiooni.

Perifeerne neuropaatiline valu

Täiskasvanud

Ravi võib alustada annuse kohandamisega vastavalt tabelile 1. Alternatiivselt on algannus 900 mg ööpäevas, mis manustatakse kolme võrdseks jagatud annusena. Seejärel võib annust sõltuvalt patsiendi individuaalsest vastusest ja taluvusest suurendada 300 mg kaupa ööpäevas iga 2...3 päeva tagant kuni maksimaalse annuseni 3600 mg ööpäevas. Mõnedel patsientidel võib vaja olla gabapentiini annuse aeglasem kohandamine. Minimaalne aeg jõudmiseks annuseni 1800 mg ööpäevas on üks nädal, annuseni 2400 mg ööpäevas 2 nädalat ja annuseni 3600 mg ööpäevas 3 nädalat.

Perifeerse neuropaatilise valu ravis, näiteks valuliku diabeetilise neuropaatia ja postherpeetilise neuralgia ravis ei ole kliinilistes uuringutes efektiivsust ja ohutust uuritud üle 5-kuulise ravi korral. Kui patsiendil on perifeerset neuropaatilist valu vaja ravida kauem kui 5 kuud, peab raviarst hindama patsiendi kliinilist seisundit ja kindlaks tegema täiendava ravi vajaduse.

Manustamisjuhised kõikide näidustuste puhul

Nõrga tervisega patsientidel (väike kehakaal, pärast elundi siirdamist jne) tuleb annust kohandada aeglasemalt, kasutades kas väiksema tugevusega annuseid või pikemaajavaheajaga annuse suurendamiste vahel.

Eakad (üle 65-aastased)

Eakatel patsientidel võib annust kohandada vanusest tingitud neerufunktsiooni alanemise tõttu (vt tabel 2). Unisus, perifeerne turse ja asteenia võivad sagedamini esineda eakatel patsientidel.

Neerukahjustus

Annust soovitatakse kohandada neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel (vastavalt tabelile 2) ja/või hemodialüüsi saavatel patsientidel. Gabapentiin 100 mg kapsleid saab kasutada järgmiste annustamissoovitustega neerupuudulikkusega patsientidel.

Tabel 2	
GABAPENTIINI ANNUSTAMINE TÄISKASVANUTELE SÕLTUVALT NENDE NEERUFUNKTSIOONIST	
Kreatiini kliirens (ml/min)	Kogu ööpäevane annus ^a (mg ööpäevas)
≥80	900...3600
50...79	600...1800
30...49	300...900
15...29	150 ^b ...600
<15 ^c	150 ^b ...300

^a Ööpäevane annus tuleb manustada kolme annusena. Neerukahjustusega patsientidel on annust vähendatud (kreatiini kliirens <79 ml/min).

^b Ööpäevane annus 150 mg manustada üle päeva 300 mg-na.

^c Patsientidel kreatiini kliirensiga <15 ml/min tuleb ööpäevast annust vähendada vastavalt kreatiini kliirensile (nt patsientidele kreatiini kliirensiga 7,5 ml/min tuleb anda pool sellest ööpäevasest annusest, mis antakse patsientidele kreatiini kliirensiga 15 ml/min).

Kasutamine hemodialüüsi saavatel patsientidel

Hemodialüüsi saavatel anuuriaga patsientidel, kes ei ole kunagi varem saanud gabapentiini, on soovitatav gabapentiini küllastusannus 300...400 mg, seejärel soovitatakse manustada pärast iga hemodialüüsi neljandat tundi 200...300 mg gabapentiini. Dialüüsivabadel päevadel ei tohi gabapentiini manustada.

Hemodialüüsi saavatel neerukahjustusega patsientidel peab gabapentiini säilitusannus põhinema tabelis 2 toodud annustamissoovitustel. Lisaks säilitusannusele soovitatakse pärast iga hemodialüüsi neljandat tundi manustada täiendav annus 200...300 mg.

Manustamisviis

Suukaudseks manustamiseks.

Gabapentiini võib võtta koos toiduga või ilma ja see tuleb alla neelata tervelt koos piisava koguse vedelikuga (nt klaasitäie veega).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Rasked naha kõrvaltoimed

Gabapentiini raviga seoses on teatatud rasketest naha kõrvaltoimetest (*severe cutaneous adverse reactions*, SCAR), sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS), toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN) ja ravimilööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (*drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), mis võivad olla eluohtlikud või lõppeda surmaga. Ravimi väljakirjutamisel tuleb patsiente nahareaktsioonide nähtudest ja sümptomitest teavitada ning nende tekke suhtes hoolikalt jälgida. Sellistele reaktsioonidele viitavate nähtude ja sümptomite ilmnemisel tuleb ravi gabapentiiniga viivitamatult lõpetada ning kaaluda muud (asjakohast) ravi.

Kui patsiendil on gabapentiini kasutamisel tekkinud tõsine reaktsioon, näiteks SJS, TEN või DRESS, siis ei tohi sellel patsiendil enam kunagi taasalustada ravi gabapentiiniga.

Anafülaksia

Gabapentiin võib põhjustada anafülaksiat. Teatatud juhtumite puhul on esmaabi vajavate nähtude ja sümptomite hulka kuulunud hingamisraskused, huulte-, kõri- ja keeleturse ning hüpotensioon. Patsiente tuleb juhendada, et anafülaksia nähtude või sümptomite tekkimisel tuleb lõpetada gabapentiini kasutamine ja pöörduda viivitamatult arsti poole (vt lõik 4.8).

Suitsiidimõtted ja suitsidaalne käitumine

Suitsiidimõtteid ja suitsidaalset käitumist on esinenud erinevatel näidustustel antiepileptikumede saavatel patsientidel. Randomiseeritud platseebokontrolliga uuringute meta-analüüs näitas, et antiepileptikumede kasutavate patsientide hulgas on suitsiidimõtete tekkimise ja suitsidaalse käitumise risk suurenenud. Suitsiidimõtete ja suitsidaalse käitumise tekkemehhanism gabapentiini saavatel patsientidel ei ole teada. Turuletulekujärgselt on gabapentiiniga ravitud patsientidel täheldatud suitsiidimõtteid ja suitsidaalset käitumist (vt lõik 4.8).

Patsiente (ja nende hooldajaid) tuleb teavitada, et suitsiidimõtete või suitsidaalse käitumise tekke korral peavad nad pöörduma arsti poole. Patsiente peab jälgima suitsiidimõtete tekkimise ja suitsidaalse käitumise osas ja vajadusel rakendama vastavat ravi. Suitsiidimõtete ja suitsidaalse käitumise korral tuleb kaaluda gabapentiini ravi lõpetamist.

Äge pankreatiit

Kui patsiendil tekib ravi ajal gabapentiiniga äge pankreatiit, tuleb kaaluda gabapentiini manustamise katkestamist (vt lõik 4.8).

Krambihood

Kuigi ei ole teada, et gabapentiiniga ravi lõpetamisel tekiks krambihood, võib krambivastaste ravimite manustamise järsk lõpetamine tekitada epilepsiahaigetel epileptilise seisundi (vt lõik 4.2).

Nagu teistegi epilepsiavastaste ravimite puhul, võib mõnedel patsientidel gabapentiini kasutamisel suureneda krambihoogude sagedus või tekkida uut tüüpi krambihood.

Nagu teistegi epilepsiavastaste ravimite puhul, ei ole andnud püüded lõpetada samaaegne teiste epilepsiavastaste ravimite kasutamine patsientidel, kellel on halb ravivastus rohkem kui ühe epilepsiavastase ravimi suhtes, et üle minna gabapentiini monoterapiale, eriti edukaid tulemusi.

Gabapentiin ei ole tõhus primaarsete generaliseerunud krambihoogude ravis, nagu absentsid, ja võib mõnedel patsientidel seda tüüpi hooge isegi süvendada. Seetõttu tuleb absentsse sisaldavate erinevat tüüpi krambihoogudega patsientidel gabapentiini kasutada ettevaatusega.

Ravi ajal gabapentiiniga on tekkinud peeringlust ja unisust, mis võib suurendada juhuslike vigastuste (kukkumiste) esinemissagedust. Turuletulekujärgselt on kirjeldatud ka teadvusekaot, segasuse ja vaimsete häirete esinemist. Seetõttu tuleb patsientidele soovitada olla ettevaatlik, kuni nad harjuvad ravimi võimalike toimetega.

Samaaegne kasutamine koos opioidide ja teiste kesknärvisüsteemi (KNS) depressantidega

Patsiente, kes peavad kasutama ravimit koos KNS-i depressantide, sh opioididega, tuleb hoolikalt jälgida KNS-i depressiooni nähtude suhtes, nagu unisus, sedatsioon ning hingamise pärssimine. Patsientidel, kes kasutavad samaaegselt gabapentiini ja morfiini, võib esineda gabapentiini kontsentratsiooni tõus veres. Gabapentiini või samaaegselt manustatavate KNS-i depressantide, sh opioidide annust tuleb vastavalt vähendada (vt lõik 4.5).

Gabapentiini määramisel samaaegselt opioididega tuleb KNS-i depressiooni riski tõttu olla ettevaatlik. Opioidide kasutajatega tehtud populatsioonipõhises vaatlavas piiratud juhtumipõhises kontrolluuringus seostati gabapentiini ja opioidide kooskasutamist opioididega seotud surma suurenenud riskiga võrreldes ainult opioidi kasutamisega (kohandatud riskisuhe 1,49 [95% usaldusvahemik 1,18...1,88; $p < 0,001$]).

Respiratoorne depressioon

Gabapentiini on seostatud raske respiratoorse depressiooniga. Selle raske kõrvalnähu tekkerisk võib olla suurem patsientidel, kellel on hingamishäired, hingamiseldite või neuroloogiline haigus, neerukahjustus, samaaegselt kesknärvisüsteemi depressante kasutataval ning eakatel patsientidel. Nendel patsientidel võib olla vajalik annust kohandada.

Eakad (üle 65-aastased)

Süstemaatilisi uuringuid gabapentiiniga 65-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole läbi viidud. Ühes topeletpimedas uuringus neuropaatilise valuga patsientidel esines 65-aastastel ja vanematel patsientidel unisust, perifeerset turset ja asteeniat veidi suuremal määral kui noorematel patsientidel. Peale nende leidude ei ole kliinilised uuringud selle rühma patsientidel näidanud noorematest patsientidest erinevat kõrvaltoimete profiili.

Lapsed

Pikaajalise (rohkem kui 36 nädalat) gabapentiini ravi toimet õppimisele, intellektile ja laste ning noorukite arengule ei ole piisavalt uuritud. Seetõttu tuleb kaaluda pikaajalisest ravist saadava kasu ja sellise raviga seotud võimaliku riski suhet.

Väärkasutamise ja kuritarvitamise potentsiaal ning sõltuvus

Gabapentiin võib põhjustada ravimisõltuvust, mis võib tekkida ka raviannuste kasutamisel. Teatatud on väärkasutamise ja kuritarvitamise juhtudest. Varem aineid kuritarvitanud patsientidel võib olla suurem risk gabapentiini väärkasutamise, kuritarvitamise ja sõltuvuse tekkeks ning sellistel patsientidel tuleb gabapentiini kasutada ettevaatusega. Enne gabapentiini määramist tuleb põhjalikult hinnata patsiendi väärkasutamise, kuritarvitamise või sõltuvuse tekkimise riski.

Gabapentiiniga ravitavaid patsiente tuleb jälgida gabapentiini väärkasutamise, kuritarvitamise või sõltuvuse sümptomite, näiteks tolerantsuse tekkimise, annuse suurendamise ja ravimi juurde hankimise suhtes.

Ärajätunähud

Pärast nii lühiajalist kui ka pikaajalist ravi gabapentiiniga on täheldatud ärajätunähtude esinemist. Ärajätunähud võivad tekkida vahetult pärast ravi katkestamist, tavaliselt 48 tunni jooksul. Kõige sagedamini teatatud nähtudeks on ärevus, unetus, iiveldus, valud, higistamine, treemor, peavalu, depressioon, ebatavalised aistingud, peeringlus ja halb enesetunne. Ärajätunähtude teke pärast

gabapentiini võtmise lõpetamist võib osutada ravimisõltuvusele (vt lõik 4.8). Patsienti tuleb sellest ravi alguses teavitada. Gabapentiini võtmine on soovitatav lõpetada järk-järgult vähemalt 1 nädala jooksul, näidustusest olenemata (vt lõik 4.2).

Laboratoorsed uuringud

Valepositiivseid tulemusi võib saada uriini üldvalgu poolkvantitatiivsel määramisel ribatestiga. Seetõttu soovitatakse selliseid positiivseid ribatesti tulemusi kontrollida erinevate analüütiliste meetoditega (nagu biureeditest, turbidimeetria või värvusreaktsioonid) või kasutada neid juba kohe alternatiivsete meetoditena.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Neurontin kõvakapslid sisaldavad laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Neurontin 300 mg kõvakapslid sisaldavad vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi kapslis. Madala naatriumisaldusega dieedil olevaid patsiente võib teavitada, et see ravim on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Gabapentiini ja KNS-i depressantide, sh opioidide samaaegselt manustamisest tingitud hingamise pärssimist, sedatsiooni ja surma on kirjeldatud nii spontaanselt teatatud kui ka kirjanduses avaldatud juhtumites. Mõningates teadetes märgiti gabapentiini ja opioidide kombinatsiooni eriti murettekitavaks nõrgema tervisega patsientide, eakate, tõsise respiratoorse põhihaigusega patsientidel, polüfarmakoterapia korral ja ravimite kuritarvitamishäiretega patsientide puhul.

Uuringus tervetel vabatahtlikel (N=12), milles 2 tundi enne gabapentiini 600 mg kapsli manustamist anti patsientidele 60 mg kontrollitud vabanemisega morfiini kõvakapsel, suurenes gabapentiini keskmine AUC 44% võrra võrreldes gabapentiini manustamisega ilma morfiinita. Seetõttu tuleb patsiente, kes vajavad samaaegset ravi opioididega, hoolikalt jälgida KNS-i depressiooni sümptomite suhtes, nagu unisus, sedatsioon ning hingamise pärssimine, ja gabapentiini või opioidi annust vastavalt vähendada.

Gabapentiinil ei ole leitud koostoimeid fenobarbitaali, fenütoiini, valproehappe või karbamasepiiniga.

Gabapentiini tasakaaluseisundi farmakokineetika on tervetel isikutel ja neid epilepsiaavastaseid ravimeid saavatel epilepsiahaigetel ühesugune.

Gabapentiini manustamine koos noretindrooni ja/või etinüülöstradioli sisaldavate suukaudsete rasestumisvastaste vahenditega ei mõjuta kummagi ravimi tasakaaluseisundi farmakokineetikat.

Gabapentiini manustamine koos alumiiniumi ja magneesiumi sisaldavate antatsiididega vähendab gabapentiini biosaadavust kuni 24%. Gabapentiini on soovitatav võtta vähemalt 2 tundi pärast antatsiidide manustamist.

Gabapentiini eritumine neerude kaudu ei muutu probenetsiidiga koosmanustamisel.

Gabapentiini neerude kaudu eritumise kergest vähenemist tsimetidiiniga koosmanustamisel ei peeta kliiniliselt oluliseks.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Epilepsia ja epilepsiaavastaste ravimite kasutamise seotud üldine risk

Fertiilses eas naistele ja eriti rasestuda planeerivatele ning rasedatele naistele tuleb anda eriarsti nõuandeid nii krambihogudest kui ka epilepsiaravist põhjustatud võimaliku riski kohta lootele. Epilepsiaavastase ravi vajadus tuleb ümber hinnata, kui naisel on plaanis rasestuda. Epilepsiaravi saavatel naistel ei tohi epilepsiaavastast ravi järsku lõpetada, sest see võib põhjustada võõrutuskrampe teket, millel võivad olla tõsised tagajärjed nii emale kui ka lapsele. Sõltuvalt kasutatavatest epilepsiaavastastest ravimitest tuleks võimaluse korral eelistada monoterapiat, kuna ravimisel mitme epilepsiaavastase ravimiga võib kaasnedä suurem risk kaasasündinud väärarengute tekkeks kui monoterapia puhul.

Gabapentiiniga seotud risk

Gabapentiin läbib inimese platsentat.

Enam kui 1700 esimesel trimestril gabapentiiniga ravi saanud rasedat hõlmanud Põhjamaade vaatlusuuringus ei tuvastatud suuremat kaasasündinud väärarengute riski võrreldes ravi mittesaanud naiste lastega ning võrreldes pregabaliini, lamotrigiini ja pregabaliini või lamotrigiini saanud naiste lastega. Samuti ei täheldatud raseduse ajal gabapentiiniga ravi saanud naiste lastel suurenenud riski närvisüsteemi arenguhäirete tekkeks.

Oli vähe tõendeid gabapentiiniga ravi saanud naiste vastsündinute madala sünnikaalu ja enneaegse sündimise, kuid mitte surnult sündimise, väikese gestatsiooni vanuse, madala Apgari skoori 5 minuti pärast ja mikrotsefaalia suurema riski kohta.

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Gabapentiini võib kasutada raseduse esimesel trimestril, kui see on kliiniliselt vajalik.

Gabapentiiniga üsasiseselt kokku puutunud vastsündinutel on teatatud vastsündinu võõrutussündroomist. Samaaegne kokkupuude gabapentiini ja opioididega raseduse ajal võib suurendada vastsündinu võõrutussündroomi tekkeriski. Vastsündinuid tuleb hoolikalt jälgida.

Imetamine

Gabapentiin eritub inimese rinnapiima. Et ravimi toime rinnalapsele ei ole teada, tuleb gabapentiini rinnaga toitvatele naistele manustada ettevaatusega. Gabapentiini tuleb kasutada rinnaga toitvatel naistel ainult siis, kui ravist saadav kasu on suurem kui risk.

Fertiilsus

Loomkatsetes toime fertiilsusele puudus (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Gabapentiin mõjutab kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Gabapentiin toimib kesknärvisüsteemi ja võib põhjustada uimasust, pearinglust või teisi sarnaseid sümptomeid. Isegi kui need on vaid kerged kuni mõõdukad, võivad need kõrvaltoimed kujutada potentsiaalset ohtu autojuhtimisele või masinate käsitsemise võimele. See kehtib eriti ravi alustamisel ja annuse suurendamisel.

4.8 Kõrvaltoimed

Epilepsia (lisaravi ja monoterapia) ja neuropaatilise valu korral läbi viidud kliinilistes uuringutes esinenud kõrvaltoimed on toodud allpool olevas tabelis klassi ja sageduse alusel: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $<1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $<1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $<1/1000$), väga harv ($<1/10\ 000$). Kui kõrvaltoime esines kliinilistes uuringutes erinevate sagedustega, käsitleti seda suurima teadaoleva sagedusega.

Muud reaktsioonid, millest teatati turuletulekujärgselt, sagedus Teadmata, on kirjas alltoodud nimekirjas kursiivis: (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga sage	viirusnakkus
Sage	kopsupõletik, hingamisteede nakkus, kuseteede nakkus, nakkus, keskkõrvapõletik
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Sage	leukopeenia
Teadmata	<i>trombotsütopeenia</i>
Immuunsüsteemi häired	
Aeg-ajalt	allergilised reaktsioonid (nt urtikaaria)
Teadmata	<i>ülitundlikkussündroom (süsteemne reaktsioon koos muutlike tunnustega, mis võivad hõlmata palavikku, löövet, hepatiiti, lümfadenopaatiat, eosinofiiliat ning mõnikord ka teisi nähte ja süptomeid), anafülaksia (vt lõik 4.4)</i>
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Sage	anoreksia, söögiisu suurenemine
Aeg ajalt	hüperglükeemia (kõige sagedamini esineb diabeediga patsientidel)
Harv	hüpoglükeemia (kõige sagedamini esineb diabeediga patsientidel)
Teadmata	<i>hüponatreemia</i>
Pühhaatrilised häired	
Sage	vaenulikkus, segasusseisund ja emotsionaalne labiilsus, depressioon, ärevus, närvilisus, mõtlemishäired
Aeg-ajalt	agiteeritus
Teadmata	<i>suitsiidimõtted, hallutsinatsioonid, ravimisõltuvus</i>
Närvisüsteemi häired	
Väga sage	unisuus, pearinglus, ataksia
Sage	krambid, hüperkineesia, düsartria, amneesia, treemor, unetus, peavalu, tundlikkusehäired nagu paresteesia, hüpesteesia, koordinatsioonihäired, nüstagm, reflekside elavnemine/nõrgenemine või kadumine
Aeg-ajalt	hüpokineesia, vaimsed häired
Harv	teadvusekadu
Teadmata	<i>teised liikumishäired (nt koreoatetoos, düskineesia, düstoonia)</i>
Silma kahjustused	
Sage	nagemishäired nagu amblüopia, diploopia
Kõrva ja labürindi kahjustused	
Sage	peapööritus
Teadmata	<i>tinnitus</i>
Südame häired	
Aeg-ajalt	palpitatsioonid
Vaskulaarsed häired	

Sage	hüpertensioon, vasodilatatsioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Sage	düspnoe, bronhiit, farüingiit, köha, nohu
Harv	respiratoorne depressioon
Seedetrakti häired	
Sage	oksendamine, iiveldus, hammaste probleemid, gingiviit, kõhulahtisus, kõhuvalu, düspepsia, kõhukinnisus, suu- või kurgukuivus, kõhupuhitus
Aeg-ajalt	düsfaagia
Teadmata	<i>pankreatiit</i>
Maksa ja sapiteede häired	
Teadmata	<i>hepatiit, ikterus</i>
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Sage	näoturse, purpur, mida kõige sagedamini täheldatakse füüsilisest traumast tulenevate siniste laikudena, lööve, kihelus, akne
Teadmata	<i>Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs, angioödeem, multiformne erüteem, alopeetsia, ravimlööve koos eosinofilia ja süsteemsete sümptomitega (vt lõik 4.4)</i>
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
Sage	artralgia, müalgia, seljavalu, tõmbused
Teadmata	<i>rabdomüolüüs, müokloonus</i>
Neerude ja kuseteede häired	
Teadmata	<i>äge neerupuudulikkus, kusepidamatus</i>
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
Sage	impotentsus
Teadmata	<i>rindade hüpertroofia, günekomastia, seksuaalne düsfunktsioon (kaasa arvatud muutused libiidos, ejakulatsioonihäired ja anorgasmia)</i>
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage	väsimus, palavik
Sage	perifeerne turse, ebanormaalne kõnnak, astenia, valu, halb enesetunne, gripisündroom
Aeg-ajalt	üldine turse
Teadmata	<i>äräjäturekaaktsioonid*, valu rinnus. On teatatud äkilistest surmajuhtumitest, kuid nende põhjuslikku seost gabapentiini raviga ei ole kindlaks tehtud</i>
Uuringud	
Sage	vere valgeliblede arvu vähenemine, kehakaalu suurenemine
Aeg-ajalt	kõrgenenud maksafunktsiooni näitajad SGOT (AST), SGPT (ALT) ja bilirubiin
Teadmata	<i>vere kreatiinfosfokinaasi tõus</i>
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	
Sage	juhuslik vigastus, luumurd, marrastus
Aeg-ajalt	kukkumine

* Pärast nii lühiajalist kui ka pikaajalist ravi gabapentiiniga on täheldatud äräjätunähude esinemist. Ärajätunähud võivad tekkida vahetult pärast ravi katkestamist, tavaliselt 48 tunni jooksul. Kõige sagedamini teatatud nähtudeks on ärevus, unetus, iiveldus, valud, higistamine, treemor, peavalu, depressioon, ebatavalised aistingud, pearinglus ja halb enesetunne (vt lõik 4.4). Ärajätunähtude teke pärast gabapentiini võtmise lõpetamist võib osutada ravimisõltuvusele (vt lõik 4.4). Patsienti tuleb sellest ravi alguses teavitada. Gabapentiini võtmine on soovitatav lõpetada järk-järgult vähemalt 1 nädala jooksul, näidustusest olenemata (vt lõik 4.2).

Ravi ajal gabapentiiniga on teatatud ägeda pankreatiidi juhtudest. Seos gabapentiiniga ei ole selge (vt lõik 4.4).

Lõppstaadiumis neerupuudulikkuse tõttu hemodialüüsi saavatel patsientidel on teatatud müopaatiast koos kreatiinkinaasi tõusnud tasemetega.

Hingamisteede nakkuste, keskkõrvapõletiku, krampide ja bronhiidi esinemist täheldati ainult lastel läbi viidud kliinilistes uuringutes. Lisaks teatati lastel läbi viidud kliinilistes uuringutes sageli esinenud agressiivsest käitumisest ja hüperkineesiatest.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Gabapentiini üleannustamisel kuni 49 g ei ole täheldatud ägedat, eluohtlikku toksilisust. Üleannustamise sümptomiteks on pearinglus, diploopia, düsartria, unisus, teadvusekadu, letargia ja kerge kõhulahtisus. Need sümptomid möödusid kõikidel patsientidel täielikult toetavate meetmete kasutamisel. Gabapentiini imendumise vähenemine annuse suurenedes võib piirata ravimi imendumist üleannustamise ajal ja vähendab seega üleannustamisest põhjustatud toksilisust.

Liigsed annused gabapentiini, eriti kombineerituna teiste kesknärvisüsteemi pärssivate ravimitega, võivad põhjustada koomat.

Gabapentiini saab organismist eemaldada hemodialüüsi abil, kuid tavaliselt ei ole see siiski vajalik. Raske neerukahjustusega patsientidel on hemodialüüs näidustatud.

Gabapentiini suukaudset letaalset annust ei olnud võimalik hiirtel ja rottidel kindlaks teha isegi nii suurte annustega kui 8000 mg/kg. Ägeda toksilisuse nähtudeks loomadel on ataksia, raskendatud hingamine, ptoos, hüpoaktiivsus või erutuvus.

5. FARMAKOKINEETILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised epilepsiavastased ained, ATC-kood: N03AX12

Toimemehhanism

Mitme epilepsia loomkatse alusel on teada, et gabapentiin siseneb otse ajusse ning väldib krampide teket. Gabapentiinil puudub afiinsus nii GABA A kui ka GABA B retseptorite suhtes ning see ei muuda ka GABA metabolismi. See ei seonu teiste neurotransmitterite retseptoritega ajus ning ei mõjuta ka naatriumkanaleid. Gabapentiinil on kõrge afiinsus voltaaz-sõltuvates kaltsiumikanalites $\alpha 2\delta$ (alpha-2-delta) alaühiku suhtes ning arvatakse, et seondumine $\alpha 2\delta$ alaühikuga on gabapentiini krambivastase toime põhjuseks loomadel. Ulatuslik skriining ei ole tuvastanud ühtki teist ravimi märklauda kui $\alpha 2\delta$.

Tõendid mitmetest prekliinilistest mudelitest viitavad, et gabapentiini farmakoloogiline aktiivsus tuleneb seondumisest $\alpha 2\delta$ -ga, vähendades erutuse neurotransmitterite vabanemist KNS-s. Taoline aktiivsus võib olla

gabapentiini krambivastase toime põhjuseks. Ei ole teada kas gabapentiini krambivastane toime inimestel põhineb samadel mehhanismidel.

Gabapentiini toime ilmneb ka mitmetes prekliinilistes valu loomkatsetes. Gabapentiini spetsiifiline seondumine $\alpha 2\delta$ alaühikuga tekitab erinevaid toimeid, mille tõttu ilmneb loomadel ravimi analgeetiline toime. Gabapentiini analgeetiline toime võib ilmnedagi nii seljaaju tasandil kui ka kõrgemates ajuosades vastasmõju tõttu alanevate valu juhteteeedega. Nende prekliiniliste teadmiste vastavus ravimi kliinilisele toimele inimesel on teadmata.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kliiniline uuring partsiaalsete epilepsiahoogude täiendava ravi kohta 3...12-aastastel lastel näitas gabapentiinigrupis võrreldes platseeboga arvulist, kuid mitte statistiliselt olulist erinevust 50% ravile reageerijate määras. Ravile reageerijate määra täiendav *post hoc* analüüs vanuse järgi ei näidanud vanuse statistiliselt olulist mõju ei pideva ega ka dihhotoomse tunnusega (3...5- ja 6...12-aastaste vanusegrupis). Kokkuvõtte selle uuringu andmete täiendavast *post hoc* analüüsist on toodud allpool tabelis.

Ravile reageerimine ($\geq 50\%$ paranemine) ja vanus MITT* populatsioonis			
Vanusekategooria	Platseebo	Gabapentiin	p-väärtus
<6-aastased	4/21 (19,0%)	4/17 (23,5%)	0,7362
6...12-aastased	17/99 (17,2%)	20/96 (20,8%)	0,5144

* Modifitseeritud ravikavatsusega-populatsioon defineeriti kui kõik patsiendid, kes randomiseeriti saama uuringuravimit ja kellel olid hindamist võimaldavad hoogude päevikud 28 päeva kohta nii algses kui ka topeltpimedas faasis.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Suukaudsel manustamisel saabub gabapentiini maksimaalne plasmakontsentratsioon 2...3 tunni jooksul. Gabapentiini biosaadavus (imendunud osa manustatud annusest) annuse suurenedes väheneb. Absoluutne biosaadavus 300 mg kapsli manustamisel on ligikaudu 60%. Toit, sealhulgas suure rasvasisaldusega toit, ei oma kliiniliselt olulist toimet gabapentiini farmakokineetikale.

Gabapentiini farmakokineetikat ei mõjuta korduv manustamine. Kuigi gabapentiini plasmakontsentratsioonid olid kliinilistes uuringutes üldiselt vahemikus 2...20 mikrogrammi/ml, ei võimalda need kontsentratsioonid ennustada ohutust ja efektiivsust. Farmakokineetilised parameetrid on toodud tabelis 3.

Tabel 3						
KOKKUVÕTE GABAPENTIINI KESKMISTEST (%CV) STABIILSE TASEME FARMAKOKINEETILISTEST PARAMEETRITEST PÄRAST MANUSTAMIST IGA 8 TUNNI JÄREL						
Farmakokineetilise parameeter	300 mg (N=7)		400 mg (N=14)		800 mg (N=14)	
	Keskmine	%CV	Keskmine	%CV	Keskmine	%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} = maksimaalne stabiilse taseme plasmakontsentratsioon
t_{max} = aeg C_{max} -i saavutamiseni
T1/2 = eliminatsiooni poolväärtusaeg
AUC(0...8) = stabiilse taseme pindala plasmakontsentratsiooni-aja kõvera all ajahetkest 0 kuni 8 tundi pärast annustamist
Ae% = annuse protsent, mis eritub muutumatult uriini ajahetkest 0 kuni 8 tundi pärast annustamist
NA = ei ole teada

Jaotumine

Gabapentiin ei seonu plasmavalkudega ja tema jaotusruumala on 57,7 liitrit. Epilepsiahaigetel on gabapentiini kontsentratsioon tserebrospinaalvedelikus ligikaudu 20% vastavast tasakaaluseisundi plasmakontsentratsioonist. Gabapentiini leidub rinnaga toitvate naiste rinnapiimas.

Biotransformatsioon

Gabapentiin inimorganismis ei metaboliseeru. Gabapentiin ei põhjusta ravimite metabolismi eest vastutavate maksaensüümide (maksa segafunktsionaalsed oksüdaasid) induksiooni.

Eritumine

Gabapentiin elimineeritakse muutumatult ainult neerude kaudu. Gabapentiini eliminatsiooni poolväärtusaeg ei sõltu annusest ja on keskmiselt 5...7 tundi.

Eakatel patsientidel ja kahjustatud neerufunktsiooniga patsientidel on gabapentiini plasmakliirens vähenenud. Gabapentiini eliminatsioonikonstant, plasmakliirens ja renaalne kliirens vähenevad proportsionaalselt kreatiini kliirensiga.

Gabapentiini saab hemodialüüsi abil plasmast eemaldada. Kahjustatud neerufunktsiooniga ja hemodialüüsi saavatel patsientidel on soovitatav annust korrigeerida (vt lõik 4.2).

Gabapentiini farmakokineetikat lastel hinnati 50-l tervel isikul vanuses 1 kuu kuni 12 aastat. Gabapentiini plasmakontsentratsioon >5-aastastel lastel oli samasugune kui täiskasvanutel, arvestatuna mg/kg kohta. Farmakokineetilises uuringus, millest võttis osa 24 tervet last vanuses 1 kuu kuni 48 kuud, täheldati üle 5-aastaste laste kohta olemasolevate andmetega võrreldes ligikaudu 30% madalamat ekspositsiooni (AUC), madalamat C_{max}-i ja kõrgemat kliirensit kehakaalu kohta.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Gabapentiini biosaadavus (imendunud osa manustatud annusest) väheneb annuse suurenedes, mis viitab mittelinearsele farmakokineetikale, mis hõlmab biosaadavuse parameetreid (F), nt Ae (%), Cl/F, V_d/F. Eliminatsiooni farmakokineetikat (farmakokineetilised parameetrid, mis ei hõlma F-i nagu Cl_R ja t_{1/2}) saab kõige paremini kirjeldada lineaarse farmakokineetikana. Gabapentiini tasakaalukontsentratsioon plasmas on etteennustatav ühekordse annuse manustamise andmete põhjal.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kartsinogeensus

Gabapentiini manustati toiduga hiirtele annuses 200 mg/kg, 600 mg/kg ja 2000 mg/kg ööpäevas ning rottidele 250 mg/kg, 1000 mg/kg ja 2000 mg/kg ööpäevas kahe aasta jooksul. Pankrease atsinaarrakk-kasvajate esinemissageduse statistiliselt olulist suurenemist leiti suurimate manustatud annuste puhul vaid isastel rottidel. Maksimaalne plasmakontsentratsioon rottidel annusega 2000 mg/kg ööpäevas on 10 korda suurem kui plasmakontsentratsioon inimestel annusega 3600 mg/kg ööpäevas. Isaste rottide pankrease atsinaarrakk-kasvajate pahaloomulisuse aste on madal, need ei mõjutanud elulemust, ei metastaseerunud ega tunginud ümbritsevasse koesse ning on samasugused kontrollgrupiga. Nendel isastel rottidel esinenud pankrease atsinaarrakk-kasvajate tähtsus kartsinogeensusriskile inimestel on ebaselge.

Mutagenees

Gabapentiinil ei leitud genotoksilist toimet. Ta ei olnud mutageenne *in vitro* standardtestides, milles kasutati bakteri- või imetajarakke. Gabapentiin ei põhjusta kromosoomi struktuurseid aberratsioone imetajarakkudes *in vitro* või *in vivo* ning ei põhjusta mikrotoomade teket hamstrite luuüdis.

Toime fertiilsusele

Rottidel ei täheldatud kõrvaltoimeid fertiilsusele või reproduktsioonile gabapentiini annustega kuni 2000 mg/kg (ligikaudu 5-kordne maksimaalne ööpäevane annus inimesel, arvestatuna mg/m² kehapiina kohta).

Teratogeensus

Gabapentiin ei suurendanud, võrreldes kontrollidega, väärarangute esinemissagedust hiirte, rottide ja küülikute järglastel annustes, mis olid vastavalt kuni 50, 30 ja 25 korda suuremad inimese ööpäevasest annusest 3600 mg (vastavalt 4, 5 või 8 korda suurem inimese ööpäevasest annusest, arvatuna mg/m² kohta).

Gabapentiin aeglustas kolju, lülisamba, esijäsemete ja tagajäsemete luustumist närilistel, mis viitab loote kasvupeetusele. Need toimed esinesid siis, kui tiinetele hiirtele manustati organogeneesi ajal suu kaudu gabapentiini annustes 1000 mg/kg või 3000 mg/kg ööpäevas, ja rottidele 2000 mg/kg enne paaritumist ja paaritumise ajal ning kogu tiinuse perioodil. Need annused on ligikaudu 1...5 korda suuremad inimesel kasutatavast annusest 3600 mg, arvestatuna mg/m² kohta.

Toimeid ei täheldatud tiinetel hiirtel, kellele manustati 500 mg/kg ööpäevas (ligikaudu 1/2 inimese ööpäevasest annusest, arvestatuna mg/m² kohta).

Rottidel, kellele fertiilsuse ja üldise reproduktsioonitoksilisuse uuringus manustati 2000 mg/kg ööpäevas, teratogeensusu uuringus 1500 mg/kg ööpäevas ja perinataalse ning postnataalse toksilisuse uuringus 500 mg/kg, 1000 mg/kg ja 2000 mg/kg ööpäevas, täheldati hüdroneetri ja/või hüdronefroosi suurenenud esinemissagedust. Nende leidude olulisus ei ole teada, kuid neid on seostatud arengupeatusega. Need annused on ligikaudu 1...5 korda suuremad inimesel kasutatavast annusest 3600 mg, arvestatuna mg/m² kohta.

Teratogeensusu uuringus küülikutel täheldati implantatsioonijärgse loote surma esinemissageduse suurenemist, kui organogeneesi ajal manustati tiinetele küülikutele gabapentiini annustes 60 mg/kg,

300 mg/kg ning 1500 mg/kg ööpäevas. Need annused on ligikaudu 0,3...8 korda suuremad inimesel kasutatavast ööpäevasest annusest 3600 mg, arvestatuna mg/m² kohta. Ohutuse piirmäärad on ebapiisavad, et välistada sellise toime riski inimestele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Iga kõvakapsel sisaldab: laktoosmonohüdraat, maisitärklis ja talk.

Kapsli kest: želatiin, puhastatud vesi ja naatriumlaurüülsulfaat, värvained E171 (titaandioksiid) ja E172 (kollane raudoksiid).

Tint sisaldab šellakit, E171 (titaandioksiid) ja E132 (indigokarmiin, alumiiniumsool).

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PVDC/alumiinium blisterpakend.

20, 30, 50, 60, 84, 90, 98, 100, 200, 500 või 1000 kapslit pakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Upjohn EESV
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle aan den IJssel
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER

212298

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 04.09.1998

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 07.06.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Juuli 2023