

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:

Iga kõvakapsel sisaldab 41 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel

Kaheosaline kollane läbipaistmatu kõvakapsel, 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) monoteeraapia 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

Gabapentiinravi lõpetamine

Vastavalt kehtivale kliinilisele praktikale soovitatakse gabapentiinravi lõpetamisel 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 võõrutuskrampe 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.

Gabapentiinravi optimeerimiseks ei ole vaja jälgida gabapentiini plasmakontsentratsiooni. Lisaks võib gabapentiini kasutada koos teiste epilepsiaavastaste ravimitega, ilma et see mõjutaks gabapentiini plasmakontsentratsiooni või teiste epilepsiaavastaste 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 pikemaajavaheannuse suurendamiste vahel.

Kasutamine eakatel patsientidel (üle 65-aastased)

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

Kasutamine neerukahjustusega patsientidel

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	
Kreatiniini 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 (kreatiniini kliirens <79 ml/min).

^b Manustada üle päeva 300 mg.

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Suitsiidimõtted ja suitsidaalne käitumine

Suitsiidimõtteid ja suitsidaalset käitumist on esinenud erinevatel näidustustel antiepileptikumide saavatel patsientidel. Randomiseeritud platseebokontrolliga uuringute meta-analüüs näitas, et antiepileptikumide kasutavate patsientide hulgas on suitsiidimõtete tekkimise ja suitsidaalse käitumise risk suurenenud. Suitsiidimõtete ja suitsidaalse käitumise tekkemehhanism gabapentiini saavatel patsientidel ei ole teada, kuid olemasolevate andmete põhjal ei saa seda riski ka välistada.

Seega peaks patsiente suitsiidimõtete tekkimise ja suitsidaalse käitumise osas jälgima ja vajadusel rakendama vastavat ravi. Patsiente (ja nende hooldajaid) tuleb teavitada, et suitsiidimõtete või suitsidaalse käitumise tekke korral peavad nad pöörduma arsti poole.

Äge pankreatiit

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

Krambid

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

Nagu teistegi epilepsiavastaste ravimite puhul, võib mõnedel patsientidel gabapentiini kasutamisel suurenda 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 absentse sisaldavate erinevat tüüpi krambihoogudega patsientidel gabapentiini kasutada ettevaatusega.

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

Kasutamine eakatel patsientidel (üle 65-aastased)

Süstemaatilisi uuringuid gabapentiiniga 65-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole läbi viidud. Ühes topeltpimedas 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) gabapentiinravi 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.

Kuritarvitamine ja sõltuvus

Turuletulekujärgses andmebaasis on teateid kuritarvitamise ja sõltuvuse juhtudest. Hinnata hoolikalt patsientide ravimite kuritarvitamise anamneesi ja jälgida neid gabapentiini kuritarvitamise võimalike tunnuste suhtes, nt ravimi sõltuvuskäitumine, annuse suurendamine, tolerantsuse tekkimine.

Ravimlööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS)

Epilepsiavastaseid ravimeid, sealhulgas gabapentiini kasutataval patsientidel on täheldatud raskeid eluohtlikke süsteemseid ülitundlikkusreaktsioone, nagu ravimlööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (*Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) (vt.lõik 4.8).

On oluline märkida, et ülitundlikkuse varased sümptomid, nagu palavik või lümfadenopaatia, võivad esineda juba enne nahalööbe ilmnemist. Nimetatud nähtude või sümptomite esinemisel tuleb patsienti kohe uurida. Kui muud põhjust nende nähtude või sümptomite esinemiseks ei ole võimalik kindlaks teha, tuleb ravi gabapentiiniga katkestada.

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.

Neurontin kõvakapslid sisaldavad laktoosi. Patsientidel, kellel on harva esinev pärilik galaktoositalumatus, laktaasi vaegus või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon, ei tohi antud ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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 morfiiniga. Seetõttu tuleb patsiente hoolikalt jälgida KNS-i depressiooni sümptomite suhtes, nagu unisus, ja gabapentiini või morfiini 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 etinüülöstradiooli 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 kerget vähenemist tsimetidiiniga koosmanustamisel ei peeta kliiniliselt oluliseks.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Epilepsia ja epilepsiaavastaste ravimite kasutamisega seotud üldine risk

Kui emased ravitakse epilepsiaavastaste ravimitega suureneb väärarengute risk järglastel 2...3 faktori võrra. Kõige sagedamini on teatatud huulelõhest, kardiovaskulaarsüsteemi väärarengust ja neuraalsete defektist. Ravimisel mitme epilepsiaavastase ravimiga võib kaasneda suurem kaasasündinud väärarengute risk kui monoterapia puhul, seetõttu on tähtis, et kui vähegi võimalik, kasutataks monoterapiat. Naised, kes võivad rasestuda või fertiilses eas naised tuleb suunata eriarsti juurde ja epilepsiaavastase ravi vajadus tuleb ümber hinnata, kui naisel on plaanis rasestuda. Epilepsiaavastast ravi ei tohi järsku lõpetada, sest see võib põhjustada võõrutuskrampe teket, millel võivad olla tõsised tagajärjed nii emale kui ka lapsele. Epilepsiahaigete emade lastel on harva täheldatud arengupeetust. Ei ole võimalik vahet teha, kas arengupeetust on põhjustanud geneetilised, sotsiaalsed tegurid, ema epilepsia või epilepsiaavastased ravimid.

Gabapentiiniga seotud risk

Gabapentiini kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid.

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Gabapentiini ei tohi kasutada raseduse ajal kui just ravist saadav võimalik kasu emale ei kaalu üles võimalikke riske lootele.

Ei saa kindlalt väita epilepsia enda ja samaaegselt manustatud epilepsiaavastaste ravimite tõttu, et gabapentiin on seotud kaasasündinud väärarengute suurenenud riskiga kui seda kasutada raseduse ajal.

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.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Gabapentiinil on kerge või mõõdukas toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. 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 käsitlemise 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.

Organsüsteem	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 sümptomeid</i>
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Sage	anoreksia, söögiisu suurenemine
Psühhiaatrilised häired	
Sage	vaenulikkus, segasusseisund ja emotsionaalne labiilsus, depressioon, ärevus, närvilisus, mõtlemishäired
Teadmata	<i>hallutsinatsioonid</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
Harv	teadvusekadu
Teadmata	<i>teised liikumishäired (nt koreoatetoos, düskineesia, düstoonia)</i>
Silma kahjustused	
Sage	nägemishäired 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, farüngiit, köha, nohu
Seedetrakti häired	
Sage	oksendamine, iiveldus, hammaste probleemid, gingiviit, kõhulahtisus, kõhuvalu, düspepsia, kõhukinnisus, suu- või kurgukuivus, kõhupuhitus
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, angioödeem, multiformne erüteem, alopeetsia, ravimlööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (vt lõik 4.4)</i>
Lihas-skeleti 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 liibidos, ejakulatsioonihäired ja anorgasmia)</i>
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage	väsimus, palavik
Sage	perifeerne turse, ebanormaalne kõnnak, asteenia, valu, halb enesetunne, gripisündroom
Aeg-ajalt	üldine turse
Teadmata	<i>äräjäturekaaktsioonid (enamasti ärevus, unetus, iiveldus, valud, higistamine), valu rinnus. On teatatud äkilistest surmajuhtumitest, kuid nende põhjuslikku seost gabapentiinraviga 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 glükoosisisalduse kõikumised diabeediga patsientidel, vere kreatiinfosfokinaasi tõus</i>
Vigastused ja mürgistused	
Sage	juhuslik vigastus, luumurd, marrastus
Aeg-ajalt	kukkumine

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

Lõppstaadiumis neerupuudulikkuse tõttu hemodialüüsi saavatel patsientidel on teatatud müopaatiaist 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 teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest 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

Gabapentiini täpne toimemehhanism ei ole teada.

Gabapentiin sarnaneb struktuurselt neuromediaator GAVH-ga (gamma-aminovõihape), kuid tema toimemehhanism erineb teistest GAVH-ergilise neuromediaatorse ülekandega seotud toimeaine omast nagu valproaat, barbituraadid, bensodiasepiinid, GAVH transaminaasi inhibiitorid, GAVH tagasihaarde inhibiitorid, GAVH agonistid ja GAVH eelravimid. *In vitro* uuringutes radioaktiivselt märgistatud gabapentiiniga on leitud roti ajukoos, sealhulgas neokorteksis ja hipokampuses, uus peptiidiga seondumise koht, mis võib olla seotud gabapentiini ja temaga struktuurselt sarnaste derivaatide krambivastase ja valuvaigistava toimega. Gabapentiiniga seondumise koht on kindlaks tehtud voltaazsõltuvate kaltsiumikanalite alfa₂/delta-alaühikuna.

Gabapentiin ei seonu kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides teiste tuntud ravimite või neuromediaator-retseptoritega ajus, sealhulgas GAVH_A-, GAVH_B-, bensodiasepiini-, glutamaadi-, glütsiini- või N-metüül-D-aspartaadireseptoritega.

Gabapentiinil ei interakteeru naatriumkanalitega *in vitro* ja seega erineb ta fenütoiinist ning karbamasepiinist. Gabapentiin nõrgendab mõnedes testsüsteemides *in vitro* osaliselt glutamaadi agonisti N-metüül-D-aspartaadi (NMDA) toimet, kuid ainult kontsentratsioonides üle 100 mikromM, mis *in vivo* ei ole saavutatav. Gabapentiin vähendab veidi monoamiini neuromediaatorite vabanemist *in vitro*. Gabapentiini manustamine rottidele suurendab GAVH ringkäiku mitmetes ajupiirkondades naatriumvalproaadile sarnasel viisil, kuigi erinevates ajupiirkondades. Gabapentiini nende mitmesuguste toimete tähtsus krambivastases toimes tuleb veel kindlaks teha. Loomadel tungib gabapentiin kergesti ajju ja väldib maksimaalsest elektrišokist, krampe tekitavatest keemilistest ainetest (nt GAVH sünteesi inhibiitorid) põhjustatud, ja geneetilistes krambimudelites krambihoogude teket.

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 vanusegruppis). 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
Kokkuvõtte gabapentiini keskmistest (%CV) stabiilse taseme farmakokineetilistest parameetritest pärast manustamist iga 8 tunni järel.

Farmakokineetiline parameeter	300 mg (N=7)		400 mg (N=14)		800 mg (N=14)	
	Keskmine	%CV	Keskmine	%CV	Keskmine	%CV
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	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) $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$	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 seondu 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) induktsiooni.

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 kreatiniini 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 50-1 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 mittelineaarsele 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 päevas ning rottidele 250 mg/kg, 1000 mg/kg ja 2000 mg/kg päevas 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 päevas on 10 korda suurem kui plasmakontsentratsioon inimestel annusega 3600 mg/kg päevas. 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 kehapiinna kohta).

Teratogeensus

Gabapentiin ei suurendanud, võrreldes kontrollidega, väärarengute 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 päevas, ja rottidele 500 mg/kg, 1000 mg/kg või 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 päevas (ligikaudu 1/2 inimese ööpäevasest annusest, arvestatuna mg/m² kohta).

Rottidel, kellele fertiilsuse ja üldise reproduktsioonitoksilisuse uuringus manustati 2000 mg/kg päevas, teratogeensuse uuringus 1500 mg/kg päevas ja perinataalse ning postnataalse toksilisuse uuringus 500 mg/kg, 1000 mg/kg ja 2000 mg/kg päevas, täheldati hüdroureetri 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.

Teratogeensuse uuringus küülikutel täheldati implantatsioonijärgse loote surma esinemissageduse suurenemist, kui organogeneesi ajal manustati gabapentiini annustes 60 mg/kg, 300 mg/kg ning 1500 mg/kg päevas. Need annused on ligikaudu 1/4...8 korda suuremad inimesel kasutatavast ööpäevasest annusest 3600 mg, arvestatuna mg/m² kohta.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kõvakapslid

Iga kõvakapsel sisaldab: laktoosmonohüdraat, maisitärklis ja talk.

Kapsli kest: želatiin, puhastatud vesi ja naatriumlaurüülsulfaat, värvained E 171 (titaandioksiid) ja E 172 (kollane raudoksiid).

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

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

Pfizer Europe MA EEIG
Ramsgate Road, Sandwich
Kent CT 13 9NJ
Ühendkuningriik

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

Ravimiametis kinnitatud jaanuaris 2015