

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Gabagamma 300 mg, kõvakapslid  
Gabagamma 400 mg, kõvakapslid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Gabagamma 300 mg, kõvakapslid:  
Üks kõvakapsel sisaldab 300 mg gabapentiini.  
Gabagamma 400 mg, kõvakapslid:  
Üks kõvakapsel sisaldab 400 mg gabapentiini.

INN. *Gabapentinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Kõvakapsel

Gabagamma 300 mg kõvakapslid:  
kollased läbipaistmatud želatiinist kõvakapslid (suurus 1).  
Gabagamma 400 mg kõvakapslid:  
oranžid läbipaistmatud želatiinist kõvakapslid (suurus 0).

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Partsiaalsete epilepsiahoogude (sekundaarse generalisatsiooniga või ilma) monoterapia ja täiendav ravi täiskasvanutel ja üle 12-aastastel noorukitel. Neuropaatilise valu ravi täiskasvanutel diabeetilise polüneuropaatia ja postherpeetilise valu korral.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annuse määrab raviarst sõltuvalt patsiendi individuaalsest taluvusest ja toimest. Individuaalseks annuse kohandamiseks on saadaval 300 mg ja 400 mg suurused annused.

#### Epilepsia

Gabapentiini toimiv annus on 900...3600 mg ööpäevas.

#### *Täiskasvanud ja noorukid:*

Ravi alustatakse Gabagamma 300 mg kõvakapslitega. Toimiva annuseni tiitrimine võib toimuda kiiresti ning saavutatakse paari päevaga, manustades esimesel päeval 300 mg üks kord ööpäevas, teisel päeval 300 mg kaks korda ööpäevas ning kolmandal päeval 300 mg kolm korda ööpäevas, lähtudes järgnevast raviskeemist:

	Hommikune annus	Keskpäevane annus	Õhtune annus
1. päev (300 mg gabapentiini	–	–	1 Gabagamma 300 mg kõvakapsel

ööpäevas)			
2. päev (600 mg gabapentiini ööpäevas)	1 Gabagamma 300 mg kõvakapsel	–	1 Gabagamma 300 mg kõvakapsel
3. päev (900 mg gabapentiini ööpäevas)	1 Gabagamma 300 mg kõvakapsel	1 Gabagamma 300 mg kõvakapsel	1 Gabagamma 300 mg kõvakapsel

Teise võimalusena on soovitatav algannus 300 mg gabapentiini kolm korda ööpäevas (vastab 900 mg gabapentiinile ööpäevas).

Seejärel võib annust suurendada 1200 mg-ni päevas, jagatuna kolmeks üksikannuseks. Vajadusel võib edasine tiitrimine toimuda annuse suurendamisel 300 mg kaupa päevas, jagatuna kolmeks üksikannuseks, kuni maksimaalselt 3600 mg-ni ööpäevas.

Suurte annuste ja kiire tiitrimise korral suureneb ravi reguleerimise ajal pearingluse esinemise risk. Ravi optimeerimiseks ei ole vaja jälgida gabapentiini plasmakontsentratsiooni. Uute krampihogude vältimiseks ei tohi öhtuse annustamise ning järgmise hommikuse annustamise vahele jääda rohkem kui 12 tundi.

#### *Lapsed (alla 12-aastased)*

Puuduvad piisavad andmed gabapentiini ohutuse ja efektiivsuse kohta alla 12-aastastel lastel.

Neuropaatilise valu ravi täiskasvanutel diabeetilise polüneuropaatia ja postherpeetilise valu korral. Ravitoime saavutatakse tavaliselt annustevahemikus 1800...2400 mg ööpäevas, kuid üksikutel juhtudel võib olla vajalik suurendada annust maksimaalselt 3600 mg-ni ööpäevas.

#### *Täiskasvanud:*

Ravi alustatakse Gabagamma 300 mg kõvakapslitega. Toimiva annuseni tiitrimine võib toimuda kiiresti ning saavutatakse mõne päevaga, manustades esimesel päeval 300 mg üks kord ööpäevas, teisel päeval 300 mg kaks korda ööpäevas ning kolmandal päeval 300 mg kolm korda ööpäevas, lähtudes järgnevast raviskeemist:

	Hommikune annus	Keskpäevane annus	Õhtune annus
1. päev (300 mg gabapentiini ööpäevas)	–	–	1 Gabagamma 300 mg kõvakapsel
2. päev (600 mg gabapentiini ööpäevas)	1 Gabagamma 300 mg kõvakapsel	–	1 Gabagamma 300 mg kõvakapsel
3. päev (900 mg gabapentiini ööpäevas)	1 Gabagamma 300 mg kõvakapsel	1 Gabagamma 300 mg kõvakapsel	1 Gabagamma 300 mg kõvakapsel

Seejärel võib ühe nädala jooksul suurendada annust 1800 mg-ni ööpäevas, jagatuna kolmeks üksikannuseks. Vajadusel võib järgneval nädalal suurendada annust 2400 mg-ni ööpäevas, jagatuna kolmeks üksikannuseks. Vajadusel võib edasine tiitrimine toimuda annuse suurendamisel 300 mg kaupa ööpäevas, jagatuna kolmeks üksikannuseks, kuni maksimaalselt 3600 mg-ni ööpäevas.

Tiitrimine säilitusannuseni tuleb teostada aeglaselt, vähendamaks kõrvaltoimete tekkeriski. Öhtuse annuse ning järgneva hommikuse annuse vahe ei tohi olla pikem kui 12 tundi.

Selle diagnoosiga patsientidel ei ole üle 5 kuu kestva ravi tõhusust ja ohutust tõendatud.

#### **Soovitused kõigi näidustuste puhul:**

*Eakad ja neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid:*

Neerukahjustusega patsientidel on soovitatav annust vähendada. Kuna eakatel patsientidel võib neerufunktsioon olla halvenenud, võivad ka need patsiendid vajada annuse kohandamist (vt lõik 5.2 Farmakokineetilised omadused).

Soovitatavad on järgnevad annused:

kreatiini kliirens (ml/min)	Gabapentiini ööpäevane koguannus (mg) <sup>1</sup>
> 80	900...3600
50...79	600...1800
30...49	300...900
15...29	150 <sup>2</sup> ...600
< 15	150 <sup>2</sup> ...300

<sup>1</sup> ööpäevane koguannus tuleb jagada kolmeks üksikannuseks.

<sup>2</sup> 300 mg ülepäeviti.

*Hemodialüüsi saavad patsiendid:*

Algannus on 300...400 mg, seejärel manustatakse säilitusannus 200...300 mg gabapentiini hemodialüüsi iga 4 tunni järel. Dialüüsivabadel päevadel ravi Gabagamma'ga ei toimu.

*Kõrge riskiga patsiendid:*

Halvas üldseisundis, väikese kehakaaluga patsientidel, pärast organtransplantatsiooni jne tuleb annust suurendada ainult järk-järgult, kasutades Gabagamma 100 mg kõvakapsleid.

Kasutamise kestus sõltub kliinilistest vajadustest. Tavaliselt on epilepsia korral vajalik pikaajaline ravi. Kui on unustatud üks gabapentiini raviannus (näiteks viimane ravimi võtmine oli rohkem kui 12 tundi tagasi), otsustab hilisema lisaannuse vajalikkuse raviarst.

Gabapentiini võetakse sisse suu kaudu koos piisava koguse vedelikuga, toidukordadest sõltumatult. Kapsleid ei tohi närida.

### 4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Äge pankreatiit.

Gabapentiin ei oma toimet primaarsete generaliseerunud hoogude korral, nagu absaansid.

### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Gabapentiini ei peeta tavaliselt efektiivseks absaansihogude ravimisel, mõnedel patsientidel võib ravi selliseid krampe süvendada. Seetõttu tuleb segatüüpi krampidega, kaasaarvatud absaansidega patsientidel gabapentiini kasutada ettevaatusega.

**Kontrollitud kliinilistes uuringutes leiti 16%-l patsientidest kliiniliselt olulised veresuhkru kõikumised <3,3 mmol/l või >7,8 mmol/l (normvahemik 3,5...5,5 mmol/l). Seetõttu on diabeedihagidel vajalik sagedane veresuhkru kontroll koos antidiabeetiliste ravimite annuste vastava korrigeerimisega.**

Krambirisk võib gabapentiiniga väheneda mõnedel varem ravi-resistentsetel patsientidel. Kui soovitud ravitoimet ei saavutata, tuleb ravi järk-järgult lõpetada.

Järsul ravi katkestamisel võivad esineda võõrutusnähud (vt ka lõik 4.8), krambihoogude hulga suurenemise risk või võib isegi viia *status epilepticus* 'e tekkeni. Annuse vähendamine, katkestamine, teise antiepileptikumi lisamine või sellega asendamine peab toimuma järk-järgult, minimaalselt ühe nädala jooksul.

Neerukahjustuse korral on vajalik gabapentiini annuse kohandamine (vt lõik 4.2 ja lõik 5.2).

Gabapentiini kasutamise tõhususe ja ohutuse kohta on kogemusi ebapiisavalt. Seetõttu ei soovitata gabapentiini kasutada epilepsiaga alla 12-aastastel lastel ning diabeetilise neropaatilise valu ja postherpeetilise neuralgia ravis lastel ja alla 18-aastastel noorukitel (vt lõik 4.2).

Süstemaatilisi uuringuid üle 65-aastastel patsientidel ei ole gabapentiiniga läbi viidud. Kliinilistes uuringutes ei ole täheldatud erinevusi kõrvaltoimetes üle 65-aastastel patsientidel võrreldes nooremate patsientidega.

Gabapentiin-ravi järgselt on kirjeldatud hemorraagilise pankreatiidi esinemist. Seetõttu tuleb pankreatiidi sümptomite ilmnemisel (püsiv kõhuvalu, iiveldus ja korduv oksendamine) ravi katkestada. Lisaks põhjalikele kliinilistele uuringutele tuleb pankreatiidi varajaseks diagnoosimiseks teostada ka vastavad laboratoorsed uuringud.

Andmed Gabagamma kasutamise kohta kroonilise pankreatiidiga patsientidel on puudulikud.

Ettevaatus on soovitatav patsientide puhul, kellel on anamneesis psühhootilisi haigusi. Gabapentiin-ravi alguses on mõnedel psühhootilise anamneesiga patsientidel, harva ilma eelneva haiguseta patsientidel, esinenud psühhootilisi episoodide. Gabagamma-ravi katkestamisel või annuse vähendamisel enamik nendest sümptomitest taandus.

Ravimit ei tohi manustada patsientidele, kellel on harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, laktaasidefitsiit või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon.

Enesetapumõtted ja suitsidaalne käitumine: Antiepileptilisi ravimeid erinevate näidustuste puhul kasutanud patsientidel on teatatud enesetapumõtetest ja suitsidaalsest käitumisest. Randomiseeritud platseebokontrolliga uuringute meta-analüüs näitas, et et antiepileptikumide kasutavate patsientide hulgas on suitsiidimõtete tekkimise ja suitsidaalse käitumise risk vähesel määral 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.

#### **Ravimlööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS)**

Epilepsiavastaseid ravimeid, sealhulgas gabapentiini kasutavatel patsientidel on täheldatud raskeid eluohtlikke süsteemseid ülitundlikkusreaktsioone, nagu ravimlööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (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.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Antatsiidid vähendavad gabapentiini biosaadavust kuni 24%. Gabapentiini on soovitatav võtta vähemalt 2 tundi pärast antatsiidide manustamist.

Teadaolevalt ei indutseeri gabapentiin tsütokroom P450 ensüüme. Gabapentiinil ei ole täheldatud farmakokineetilisi koostoimeid fenütoiini, valproehappe, karbamasepiini ega fenobarbitaaliga.

Gabapentiin ei mõjuta noretisteroonil ja/või etinüülöstradioolil põhinevate kontratseptiivide toimet. Kombineerides seda teiste epilepsiavastaste ravimitega, mis teadaolevalt vähendavad kontratseptiivide toimet, tuleb arvestada rasestumisvastase toime vähenemisega.

Samaaegsel manustamisel probenetsiidiga ei muutu gabapentiini renaalne eritumine.

Tsimetidiini samaaegsel manustamisel väheneb kergelt gabapentiini eritumine neerude kaudu, kuid see ei oma kliinilist tähtsust.

Gabapentiini lisamisel teistele antikonvulsantidele võivad testribaga uriini valgusisalduse määramisel esineda valepositiivsed tulemused. Seetõttu on uriinist valgu määramiseks soovitatav kasutada spetsiifilisemaid sulfosalitsüülhappe pretsipitatsiooni meetodeid.

Alkohol ja uimastid võivad tugevdada mõningaid gabapentiini kesknärvisüsteemi kõrvaltoimeid, nt unisust, ataksiat.

Samaaegne manustamine koos toiduga ei mõjuta gabapentiini farmakokineetikat.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### *Rasedus*

Gabapentiini kasutamise ohutuse kohta raseduse ajal ei ole piisavalt tõendeid, kuna kasutamise kogemus rasedatel naistel on piiratud. Loomkatsetes ei ole gabapentiinil esinenud teratogeenseid toimeid, siiski on täheldatud on embrüotoksilisi toimeid (vt lõik 5.3).

Üldiselt esineb raseduse ajal antiepileptiliste ravimite kasutamise korral 2...3 korda suurem väärengute tekke risk, võrreldes tervete emade lastega. Kõige sagedamini on esinenud huulelõhe, kardiovaskulaarsed väärengud ja neuraalorüü defektid. Lastel võib esineda vaimne alaareng või hilinenud psüühiline ja motoorne areng.

Naised, kes soovivad rasestuda või võivad rasedaks jääda, peaksid konsulteerima spetsialistiga. Kui naine planeerib rasedust, tuleb tema antiepileptilise ravi vajadus üle vaadata.

Üldiselt on risk embrüo/loote kahjustuse tekkeks vähim juhul, kui kasutatakse monoterapiat, valitakse väikseim võimalik annus ning manustades enne rasedust ja raseduse ajal foolhapet. Võimalike ohtudega tuleb arvestada kombineeritud antiepileptilise ravi korral. Raseduse ajal võib gabapentiini kasutada vaid juhul, kui saadav kasu ületab võimaliku riski. Riski-kasu analüüs peab olema individuaalne, lähtudes ravimi kasutamise kindlast näidustusest.

Antiepileptilist ravi ei tohi katkestada järsult, kuna see võib vallandada krambihoo, mis võib olla ohtlike tagajärgedega nii emale kui ka lapsele.

##### *Imetamine*

Gabapentiin eritub rinnapiima, keskmine piima/plasma suhe on 0,73. Lapse poolt saadav arvestuslik annus on 1,2 mg/kg ööpäevas. Toime rinnaga toidetavale imikule ei ole teada, välistada ei saa kahjulikku toimet. Gabapentiini võib manustada rinnaga toitvale naisele vaid juhul, kui saadav kasu ületab võimalikud ohud imikule.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Gabapentiin omab kergelt või mõõdukalt toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Gabapentiin avaldab toimet kesknärvisüsteemile ja võib esile kutsuda unisust, uimasust, pearinglust või teisi sarnaseid sümptomeid, mis võivad osutada ohtlikuks autojuhtimisel või töötamisel masinatega. Nimetatud toime võib avalduda eelkõige ravi alguses või annuse suurendamisel.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

Üldiselt kirjeldatakse kõrvaltoimeid kergetest kuni mõõdukateni. Kõige sagedasemad võimalikud kõrvaltoimed on kesknärvisüsteemi häired, vähenenud erksus ja kontsentreerumise võime, somnolentsus, väsimus, ataksia, pearinglus, peavalu, iiveldus, oksendamine, kehakaalu tõus, närvilisus, unetus, nüstagmid, paresteesiad, isu langus. Samaaegsel kasutamisel koos teiste antiepileptikumidega on kõrvaltoimetest teatatud umbes 50%-l patsientidest.

##### Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:

*Sage (>1/100, <1/10):*

uimasus, väsimus, unisus, somnolentsus, kurnatus, pearinglus, peavalu, unetus, kehakaalu tõus, isutus, perifeerne turse või kogu keha turse, jõuetus, suurenenud isu.

*Aeg-ajalt* ( $>1/1000$ ,  $<1/100$ ):

juhuslikud vigastused, pearinglus.

*Harv* ( $>1/10000$ ,  $<1/1000$ ):

võõrutusnähud (valu, higistamine, rindkere valu)

#### Närvisüsteemi häired:

*Sage* ( $>1/100$ ,  $<1/10$ ):

ataksia, nüstagmid, treemor, amneesia, tundehäired nagu paresteesiad, tõmbused, elavnenud, nõrgenenud või puuduvad refleksid, vähenenud erksus, kontsentreerumisvõime vähenemine, mõtetegevuse häired, kõnehäired, mäluhäired, düsartria, ebakindel kõnnak.

*Aeg-ajalt* ( $>1/1000$ ,  $<1/100$ ):

segasus, hüpesteesia.

*Harv* ( $>1/10000$ ,  $<1/1000$ ):

liikumishäired (näiteks korea-atetoos, düskineesia, düstoonia)

#### Seedetrakti häired:

*Sage* ( $>1/100$ ,  $<1/10$ ):

oksendamine, iiveldus, kõhulahtisus, suukuivus, düspepsia, kõhukinnisus, kõhuvalu, hambumuse häired, igemepõletik, haiguse tunne

*Aeg-ajalt* ( $>1/1000$ ,  $<1/100$ ):

kõhupuhitus

#### Psühhiaatrilised häired:

*Sage* ( $>1/100$ ,  $<1/10$ ):

närvilisus, depressiivne meeleolu, desorientatsioon, segasus ja emotsionaalne labiilsus, ärevus. Lisaks on kliinilistes uuringutes alla 12-aastastel lastel esinenud agressiivset käitumist ja hüperkineesiat.

*Aeg-ajalt* ( $>1/1000$ ,  $<1/100$ ):

depressioon, psühhoosid/hallutsinatsioonid, vaenulikkus

#### Silma kahjustused:

*Sage* ( $>1/100$ ,  $<1/10$ ):

nägemishäired nagu amblüopia, kahelinägemine, nägemise halvenemine

#### Kõrva ja labürindi kahjustused:

*Harv* ( $>1/10000$ ,  $<1/1000$ ):

tinnitus

#### Lihaskoe ja sidekoe haigused:

*Sage* ( $>1/100$ ,  $<1/10$ ):

liigesevalud, lihasvalud, alaselja valud, luumurrud

#### Vere ja lümfisüsteemi häired:

*Sage* ( $>1/100$ ,  $<1/10$ ):

leukopeenia

*Aeg-ajalt* ( $>1/1000$ ,  $<1/100$ ):

veresuhkru väärtuste kõikumised

*Harv* ( $>1/10000$ ,  $<1/1000$ ):

trombotsütopeenia, diabeetikute veresuhkru taseme kõikumised

#### Südame häired:

*Sage* ( $>1/100$ ,  $<1/10$ ):

vasodilatatsioon, hüpertensioon

*Harv* ( $>1/10000$ ,  $<1/1000$ ):

südamepekslemine

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:

*Sage* (>1/100, <1/10):

riniit, farüngiit, köha

*Aeg-ajalt* (>1/1000, <1/100):

düspnoe

*Harv* (>1/10000, <1/1000):

ülemiste hingamisteede infektsioonid

Naha ja nahaaluskoe kahjustused:

*Sage* (>1/100, <1/10):

sügelus, purpur, lööve

*Harv* (>1/10000, <1/1000):

urtikaaria, alopeetsia, angioödeem

Neeru ja kuseteede häired:

*Sage* (>1/100, <1/10):

uriinipidamatus, kuseteede infektsioonid

*Harv* (>1/10000, <1/1000):

äge neerupuudulikkus

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired:

*Sage* (>1/100, <1/10):

impotentsus

Immuunsüsteemi häired:

*Teadmata*

ülitundlikkussündroom, süsteemne reaktsioon koos muutlike tunnustega, mis võivad hõlmata palavikku, löövet, hepatiiti, lümfadenopaatiaid, eosinofiiliat ning mõnikord ka teisi nähte ja sümptomeid

Gabapentiin-ravi ajal on väga harva (<1/10000) teatatud allergilistest reaktsioonidest (Stevens-Johnsoni sündroom ja multiformne erüteem).

Gabapentiini saavatel hemorraagilise pankreatiidiga patsientidel (vt lõik 4.4) on teatatud hüpotensioonist, bradükardiast, minestusest, kodade virvendusest, muutustest elektrokardiogrammis ning makulopapuloosist lööbest.

Uuringud

Kasutades kombinatsioonis teiste antiepileptikumidega on teatatud maksaensüümide aktiivsuse suurenemisest.

Vähestel patsientidel on leitud võimalikku annusest sõltuvat krampihoogude sagenemist. Samuti on teatatud annusest sõltuvatest ebatüüpilistest korduvatest krampihoogudest.

Üksikjuhtudel on teatatud hepatiidi esinemisest.

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](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

Üleannustamise sümptomiteks on pearinglus, ataksia, diploopia, arusaamatu kõne, düsartria, somnolentsus, letargia, apaatsus ja kerge kõhulahtisus. Gabapentiini üleannustamisel kuni 49

g/ööpäevas ei ole täheldatud ägedat eluohtlikku toksilisust. Gabapentiini saab vereringest eemaldada hemodialüüsi abil. Varasem kogemus näitab, et see ei ole siiski tavaliselt vajalik. Neerupuudulikkusega patsientidel võib hemodialüüs siiski näidustatud olla.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

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

Gabapentiini toimemehhanism ei ole täpselt teada. Struktuurilt sarnaneb gabapentiin neuromediaator GABA-ga (gammaaminovõihape), kuid toimemehhanism erineb teistest GABA-ergilise neuromediatoorse ülekandega seotud ravimite omast, sealhulgas valproaat, barbituraadid, bensodiasepiinid, GABA-transaminaasi inhibiitorid, GABA-tagasihaarde inhibiitorid, GABA-agonistid ja GABA-eelravimid. Kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides ei seendu gabapentiin teiste aktiivsete ainete neuroonaalsete retseptorite või neurotransmitteritega, kaasaarvatud GABA ja GABAB, bensodiasepiini, glutamaadi, glütsiini või N-metüül-d-aspartaadi retseptoritega. Gabapentiin ei oma in vitro toimet naatriumkanalitesse, erinedes seetõttu fenütoiinist ja karbamasepiinist. Gabapentiin põhjustab in vitro monoamiini neurotransmitterite vabanemise kergelt vähenemist. Rottidele manustatud gabapentiin põhjustab mitmes aju piirkonnas GABA metabolismi intensiivistumist, sarnaselt naatrium-valproaadile, mis toimib küll teistes ajupiirkondades.

### **5.2 Farmakokineetilised omadused**

#### *Imendumine:*

Gabapentiini plasmakontsentratsioonid on annusevahemikus 300 mg ja 400 mg manustatuna iga 8 tunni järeannusest sõltuvad. Gabapentiini imendumine on küllastuv ning annusega mitte-lineaarselt seotud. Gabapentiini biosaadavus väheneb suuremate annuste juures, 300 mg annuse juures on see 60% ning 800 mg annuse juures 42%. Toit ei mõjuta gabapentiini farmakokineetikat. Korduv manustamine ei muuda gabapentiini farmakokineetikat ning plasmakontsentratsiooni tasakaaluväärtusi saab prognoosida üksikannuse järgi.

#### *Jaotumine:*

Raviannustes saavutab gabapentiin maksimaalse plasmakontsentratsiooni (nt korduvate suukaudsete 900...1200 mg ööpäevaste annuste juures 4...5,5 µg/ml) 2...3 tunniga. Gabapentiinist seondub plasmavalkudega vähem kui 3%. Jaotusruumala on 57,7 liitrit. Epilepsiaga patsientidel on gabapentiini kontsentratsioon kesknärvisüsteemis u 20% vastavast madalaimast püsitasakaalu plasmakontsentratsioonist.

#### *Biotransformatsioon:*

Inimesel gabapentiin ei metaboliseeru ega indutseeri ravimeid metaboliseerivaid tsütokroom P450 ensüüme.

#### *Eliminatsioon:*

Gabapentiini eliminatsiooni plasmast saab kirjeldada lineaarse farmakokineetika kaudu. Gabapentiini eliminatsiooni poolväärtusaeg on annusest sõltumatu ja ulatub 5...7 tunnini. Eakatel patsientidel põhjustavad vanusest tingitud neerude funktsionaalsed muutused gabapentiini plasmakliirensi vähenemise ja eliminatsiooni poolväärtusaja pikenemise. Nõrgenenud neerufunktsiooni korral on renaalne ekskretsioon otseses sõltuvuses kreatiini kliirensiga. Gabapentiini saab plasmast eemaldada hemodialüüsil (vt lõik 4.2 Annustamine ja manustamisviis).

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

#### *Äge toksilisus:*



Hiirtele ja rottidele suu kaudu maksimaalselt 8000 mg/kg suuruste annuste manustamise järgselt ei saanud hinnata suukaudset letaalset annust.

*Korduva annustamise toksilisus:*

Uuringud närilistel ja mitte-närilistel on näidanud, et toksilisuse sihtorganid on neerud ja maks.

*Fertiilsus ja reproduktsioon:*

Gabapentiin annuses kuni 2000 mg/kg ööpäevas ei omanud toimet rottide fertiilsusele ega reproduktsioonivõimele. Hiirtel oli toimevabaks piiriks 500 mg/kg/ööpäevas. Üle 500 mg/kg ööpäevaste annuste manustamisel tiinetele rottidele esines järglastel enam vesikusejuha, vesineeruvaagnat ja hilinenud luustumist. Teratogeensuse uuringutes küülikutel suurenes implantatsioonijärgse loote huku sagedus juhul, kui emasloomadele manustati rohkem kui 60 mg/kg/ööpäevas.

*Mutagenees:*

Gabapentiinil puudub genotoksiline toime. Gabapentiin ei olnud mutageenne koos metaboolse aktivatsiooniga või ilma selleta nii Ames'i bakteriaalsete plaatide ühistestis kui ka HGPRT lookuses imetajate rakukultuurides. Gabapentiin ei indutseerinud *in vitro* ja *in vivo* kromosoomi struktuurimuutusi imetajate rakkudes ega põhjustanud mikronukleuse moodustumist hamstri luuüdis.

*Kartsinogenees:*

2 aasta pikkustes uuringutes manustati gabapentiini suu kaudu hiirtele ja rottidele annustes kuni 2000 mg/kg/ööpäevas. Isastel rottidel võis täheldada suurima annusega grupis statistiliselt olulist üksikrakulise pankrease tuumori sageduse tõusu. Maksimaalne toimeaine plasmakontsentratsioon ja kontsentratsioonikõvera alune pindala oli rottidel, kes said gabapentiini 2000 mg/kg ööpäevas, 10 korda kõrgem kui plasmakontsentratsioon inimestel, kelle ööpäevane annus oli 3600 mg. Pankrease üksikrakuline kasvaja isastel rottidel omas kergemat kartsinogeenset riski, kuid ei muutnud eluiga, ei andnud metastaase ega olnud invasiivne ümbritsevate kudede suhtes, sarnaselt kontrollgrupiga. Seetõttu on isaste rottide pankrease üksikrakulise kasvaja esinemise tähtsus kartsinogeense toime riski kohta inimesele ebakindel.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Kapsli sisu:

Veevaba laktoos  
Maisitärklis  
Talk

Kapsli kest:

Želatiin  
Lisaks Gabagamma 300 mg kõvakapslis:  
Titaandioksiid (E171)  
Kollane raudoksiid (E 172)  
Lisaks Gabagamma 400 mg kõvakapslis:  
Titaandioksiid (E171)  
Kollane raudoksiid (E 172)  
Punane raudoksiid (E 172)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

PVC/Alu blisterpakend: 2 aastat  
Kõrge tihedusega polüetüleenpurk: 3 aastat

Avatud pakendi kõlblikkusaeg:  
Kõrge tihedusega polüetüleenpurk: 12 nädalat

#### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25°C.  
Kõrge tihedusega polüetüleenpurk: Hoida purk tihedalt suletuna.  
PVC/Alu blisterpakend: Hoida blister originaalpakendis.

#### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

PVC/Alu blisterpakend või kõrge tihedusega polüetüleenpurk polüpropüleenist korgiga. Sisemine kate on tehtud polüstüreen-vahust, mis on ühelt poolt kaetud EvaWax rõhutundliku kleepainega.

Pakendi suurused:

Blisterpakendid:

10, 20, 30, 50, 90, 100, 200 (2x100), 250 kõvakapslit  
Haiglapakend: 500 (5x100), 1000 (10x100) kõvakapslit  
Ühiku annus: 20x1, 60x1, 100x1 kõvakapslit

Purgid:

50, 100, 250 kõvakapslit

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded puuduvad.

### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG  
Calwer Str. 7  
71034 Böblingen  
Saksamaa

### **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

Gabagamma 300 mg: 528606  
Gabagamma 400 mg: 528506

### **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

15.12.2006/13.12.2011

### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Ravimiametis kinnitatud septembris 2014