

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gabapentin Actavis 300 mg kapseli, kova

Gabapentin Actavis 400 mg kapseli, kova

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 300 mg kova kapseli sisältää 300 mg gabapentiinia.

Yksi 400 mg kova kapseli sisältää 400 mg gabapentiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi 300 mg kova kapseli sisältää 67,5 mg laktoosia.

Yksi 400 mg kova kapseli sisältää 90,0 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

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

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

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

##### Epilepsia

Gabapentiini on tarkoitettu lisälääkkeeksi aikuisilla ja vähintään 6-vuotiailla lapsilla esiintyviin paikallisalkuisiin (partiaalisiiin) epilepsia-kohtauksiin, jotka ovat tai eivät ole toissijaisesti yleistäviä (ks. kohta 5.1).

Gabapentiini on tarkoitettu monoterapiaan aikuisilla ja vähintään 12-vuotiailla nuorilla esiintyviin paikallisalkuisiin (partiaalisiiin) epilepsia-kohtauksiin, jotka ovat tai eivät ole toissijaisesti yleistäviä.

##### Perifeerinen neuropaattinen kipu

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

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

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

Taulukko 1		
ANNOSTUSKAAVIO – ANNOKSEN SUURENTAMINEN HOIDON ALUSSA		
Päivä 1	Päivä 2	Päivä 3
300 mg kerran vuorokaudessa	300 mg kahdesti vuorokaudessa	300 mg kolmesti vuorokaudessa

### Gabapentiinihoidon lopettaminen

Jos gabapentiinihoito on lopetettava, se on tämänhetkisen hoitokäytännön mukaan suositeltavaa tehdä asteittain, vähintään yhden viikon aikana käyttöaiheesta riippumatta.

### Epilepsia

Epilepsia vaatii tyypillisesti pitkäaikaishoitoa. Hoitava lääkäri määrittää annostuksen potilaan yksilöllisen sietokyvyn ja tehon perusteella.

### *Aikuiset ja nuoret*

Kliinisissä tutkimuksissa tehokas annos oli 900-3 600 mg/vrk. Hoidon voi aloittaa suurentamalla annosta taulukossa 1 esitetyllä tavalla tai antamalla ensimmäisenä päivänä 300 mg x 3/vrk. Tämän jälkeen annosta voi potilaan yksilöllisen vasteen ja sietokyvyn mukaan suurentaa 300 mg/vrk:n lisäyksin 2-3 päivän välein, kunnes saavutetaan enimmäisannos, 3 600 mg/vrk. Yksittäistapauksissa gabapentiiniannostuksen suurentaminen on ehkä tehtävä tätä hitaammin. Vuorokausiannoksen 1 800 mg saavuttaminen vie vähintään yhden viikon, vuorokausiannoksen 2 400 mg yhteensä 2 viikkoa ja vuorokausiannoksen 3 600 mg yhteensä 3 viikkoa. Avoimissa kliinisissä pitkäaikaistutkimuksissa jopa 4 800 mg:n vuorokausiannokset ovat olleet hyvin siedettyjä. Kokonaisvuorokausiannos on jaettava kolmeen kerta-annokseen, joiden antoväli saa olla enintään 12 tuntia kohtauskontrollin säilyttämiseksi.

### *Vähintään 6-vuotiaat lapset:*

Aloitusannos on 10–15 mg/kg/vrk, ja tehokas annos saavutetaan suurentamalla annosta noin kolmen päivän ajan. Tehokas gabapentiiniannos vähintään 6-vuotiaille lapsille on 25–35 mg/kg/vrk. Kliinisessä pitkäaikaistutkimuksessa jopa annos 50 mg/kg/vrk on ollut hyvin siedetty. Kokonaisvuorokausiannos on jaettava kolmeen kerta-annokseen, joiden antoväli saa olla enintään 12 tuntia.

Plasman gabapentiinipitoisuuksia ei tarvitse seurata gabapentiinihoidon optimoimiseksi. Gabapentiinia voi käyttää myös yhdessä muiden epilepsialääkevalmisteiden kanssa ilman aiheutta epäillä, että gabapentiinipitoisuus plasmassa tai muiden epilepsialääkevalmisteiden pitoisuudet seerumissa muuttuvat.

### Perifeerinen neuropaattinen kipu

#### *Aikuiset*

Hoidon voi aloittaa suurentamalla annoksen taulukossa 1 esitetyllä tavalla. Vaihtoehtoisesti aloitusannoksena voi antaa 900 mg/vrk jaettuna kolmeen samansuuruiseen annokseen. Tämän

jälkeen annosta voi suurentaa potilaan yksilöllisen vasteen ja sietokyvyn perusteella 300 mg/vrk:n kerta-annoksin 2–3 päivän välein, kunnes saavutetaan enimmäisannos 3 600 mg/vrk.

Yksittäistapauksissa gabapentiiniannostuksen suurentaminen on ehkä tehtävä tätä hitaammin. Vuorokausiannoksen 1 800 mg saavuttaminen vie vähintään yhden viikon, vuorokausiannoksen 2 400 mg yhteensä 2 viikkoa ja vuorokausiannoksen 3 600 mg yhteensä 3 viikkoa.

Gabapentiinihoidon tehoa ja turvallisuutta perifeerisessä neuropaattisessa kivussa, kuten kivuliaassa diabeettisessa neuropatiassa ja postherpeettisessä neuralgiassa, on selvitetty kliinisissä tutkimuksissa vain enintään 5 kuukauden hoidossa. Jos potilas tarvitsee hoitoa perifeeriseen neuropaattiseen kipuun yli 5 kuukautta, hoitavan lääkärin tulee arvioida potilaan kliininen tila ja määrittää hoidon jatkamisen tarve.

#### Kaikkia käyttöaiheita koskeva ohje

Jos potilaan yleinen terveydentila on heikko (esimerkiksi alhainen ruumiinpaino, elinsiirron jälkeinen tila tms.), annosta tulee suurentaa tavallista hitaammin joko käyttämällä pienempää annosvahvuutta tai pidentämällä annoksen suurentamisväliä.

#### Iäkkäät (yli 65-vuotiaat)

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

#### Munuaisten vajaatoiminta

Annostuksen muuttamista suositellaan potilaille, joiden munuaistoiminta on heikentynyt taulukossa 2 esitetyllä tavalla ja/tai jotka saavat hemodialyysihoitoa. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla voidaan käyttää 100 mg:n gabapentiinikapseleita annostussuositusten noudattamiseksi.

Taulukko 2	
GABAPENTIINIANNOSTUS AIKUISILLE MUNUAISTOIMINNAN PERUSTEELLA	
Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Kokonaisvuorokausiannos <sup>a</sup> (mg/vrk)
≥ 80	900-3 600
50-79	600-1 800
30-49	300-900
15-29	150 <sup>b</sup> -600
< 15 <sup>c</sup>	150 <sup>b</sup> -300

<sup>a</sup>) Kokonaisvuorokausiannos annetaan kolmeen annokseen jaettuna. Pienempää annostusta on käytettävä potilaalle, jonka munuaistoiminta on heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma < 79 ml/min).

<sup>b</sup>) 150 mg:n vuorokausiannos annettava 300 mg:n annoksena joka toinen päivä.

<sup>c</sup>) Potilaat, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 15 ml/min: vuorokausiannosta on pienennettävä suhteessa kreatiniinipuhdistumaan (esim. jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on 7,5 ml/min, annetaan puolet vuorokausiannoksesta, joka annettaisiin potilaalle, jonka kreatiniinipuhdistuma on 15 ml/min).

#### Annostus hemodialyysipotilaille

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

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

#### Antotapa

Suun kautta.

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Vaikea-asteiset ihoon kohdistuvat haittavaikutukset

Gabapentiinihoidon yhteydessä on harvoissa tapauksissa ilmoitettu vaikeista ihoon kohdistuvista haittavaikutuksista, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymästä, toksisesta epidermaalaisesta nekrolyysistä ja yleisoireisesta eosinofiilisestä oireyhtymästä (DRESS), jotka voivat olla hengenvaarallisia tai kuolemaan johtavia. Lääkettä määrättäessä potilaille on kerrottava merkeistä ja oireista ja ihoreaktioita on seurattava tarkasti. Jos näihin reaktioihin viittaavia merkkejä ja oireita ilmenee, gabapentiinin käyttö on lopetettava heti ja vaihtoehtoista hoitoa on harkittava (tarpeen mukaan).

Jos potilas on gabapentiinin käytön yhteydessä saanut vakavan reaktion, kuten SJS:n, TENin tai DRESS:n, gabapentiinihoitoa ei saa enää koskaan aloittaa kyseiselle potilaalle uudelleen.

#### Anafylaksia

Gabapentiini voi aiheuttaa anafylaksiaa. Raportoitujen tapausten oireita ja löydöksiä ovat olleet mm. hengitysvaikeudet, huulten, kurkun ja kielen turpoaminen ja välitöntä hoitoa edellyttävä hypotensio. Potilaita on kehoitettava keskeyttämään gabapentiinin käyttö ja hakeutumaan heti lääkärin hoitoon, jos heillä on anafylaksian oireita tai löydöksiä (ks. kohta 4.8).

#### Itsetuhoiset ajatukset ja itsetuhoisen käyttäytyminen

Potilailla, joita on hoidettu epilepsialääkkeillä eri käyttöaiheissa, on ilmoitettu itsetuhoisia ajatuksia ja itsetuhoista käyttäytymistä. Meta-analyysi koskien epilepsialääkkeiden lumekontrolloituja ja satunnaistettuja tutkimuksia osoitti myös pientä riskin suurentumista itsetuhoisten ajatusten ja itsetuhoisen käyttäytymisen osalta. Tämän riskin mekanismia ei tunneta. Markkinoille tulon jälkeen on havaittu tapauksia, joissa gabapentiinillä hoidetuilla potilailla on ilmennyt itsetuhoisia ajatuksia ja itsetuhoista käyttäytymistä (ks. kohta 4.8). Potilaita (ja heidän läheisiään) on neuvottava ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos merkkejä itsetuhoisista ajatuksista tai itsetuhoisesta käyttäytymisestä ilmenee. Potilaita on seurattava itsetuhoisten ajatusten tai itsetuhoisen käyttäytymisen merkkien varalta ja harkittava asianmukaista hoitoa. Gabapentiinihoidon lopettamista on harkittava, jos itsetuhoisia ajatuksia tai itsetuhoista käyttäytymistä ilmenee.

#### Akuutti haimatulehdus

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

### Epileptiset kohtaukset

Vaikka gabapentiinihoidon lopettamisen aiheuttamista rebound-kohtauksista ei ole näyttöä, epilepsiaa sairastavan potilaan antikonvulsivisen lääkityksen äkillinen lopettaminen voi johtaa status epilepticuksen kehittymiseen (ks. kohta 4.2).

Kuten muitakin epilepsialääkkeitä käytettäessä, joillakin gabapentiinia saavilla potilailla voi ilmetä kohtausten tihenemistä tai uudentyypisiä epilepsia-kohtauksia.

Kuten muitakin epilepsialääkkeitä käytettäessä, yritykset siirtyä gabapentiini-monoterapiaan lopettamalla muut samanaikaiset epilepsialääkitykset hoitoon vastaamattomilla potilailla, jotka käyttävät useampaa kuin yhtä epilepsialäkettä, eivät useinkaan onnistu.

Gabapentiinia ei pidetä tehokkaana ensisijaisesti yleistyvissä epilepsia-kohtauksissa, kuten poissaolo-kohtauksissa, ja joillakin potilailla se voi pahentaa tällaisia epilepsia-kohtauksia. Tämän takia gabapentiinia on käytettävä varoen potilaille, joilla on monimuotoisia kohtauksia, mukaan lukien poissaolo-kohtaukset.

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

### Samanaikainen käyttö opioidien ja muiden keskushermostoa lamaavien aineiden kanssa

Opioidihoitoa ja keskushermostoa lamaavia aineita samanaikaisesti tarvitsevia potilaita on seurattava tarkoin keskushermoston suppression viittaavien merkkien (esim. uneliaisuuden, sedaation ja hengityslaman) varalta. Morfiinia ja gabapentiinia samanaikaisesti tarvitsevilla potilailla voi ilmetä gabapentiinipitoisuuksien nousua. Gabapentiiniannosta tai samanaikaista hoitoa keskushermostoa lamaavilla aineilla, mukaan lukien opioideilla, on pienennettävä asianmukaisesti (ks. kohta 4.5).

Gabapentiinin määräämisessä samanaikaisesti opioidien kanssa kehoitetaan olemaan varovainen keskushermoston suppression riskin vuoksi. Opioidien käyttäjillä tehdyssä populaatioon perustuvassa havainnoivassa upotetulla tapaus-verrokkitutkimusasetelmalla toteutetussa tutkimuksessa opioidien ja gabapentiinin samanaikaiseen määräämiseen liittyi lisääntynyt opioideihin liittyvän kuoleman riski pelkästään opioidin määräämiseen verrattuna (korjattu vetokertoimien suhde [adjusted odds ratio, aOR] 1,49 [95 %:n luottamusväli 1,18–1,88,  $p < 0,001$ ]).

### Hengityslama

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

### Läkkäät (yli 65-vuotiaat)

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

Neuropaattista kipua koskeneessa kaksoissokkotutkimuksessa vähintään 65-vuotiailla potilailla ilmeni uneliaisuutta, ääreisturvotusta ja voimattomuutta prosentuaalisesti jonkin verran enemmän kuin nuoremmilla potilailla. Näitä löydöksiä lukuun ottamatta kliiniset tutkimukset tässä

ikäryhmässä eivät kuitenkaan viittaa siihen, että gabapentiinin haittavaikutusprofiili olisi iäkkäillä erilainen kuin nuoremmilla potilailla havaittu.

#### Pediatriset potilaat

Pitkäkestoisen (yli 36 viikon) gabapentiinihoidon vaikutuksia lasten ja nuorten oppimiseen, älylliseen toimintaan ja kehitykseen ei ole tutkittu riittävästi. Pitkäaikaishoidon hyötyjä on siis punnittava tällaisesta hoidosta mahdollisesti koituvia riskejä vasten.

#### Lääkkeen väärinkäyttö, päihdekäyttö ja riippuvuus

Gabapentiini voi aiheuttaa lääkeriippuvuutta, joka voi ilmetä terapeuttisilla annoksilla. Tapauksia väärinkäytöstä ja päihdekäytöstä on raportoitu. Potilaiden kohdalla, joiden taustatiedoissa on päihdyttävien aineiden tahallista väärinkäyttöä, voi olla tavanomaista suurempi gabapentiinin väärinkäytön, päihdekäytön tai riippuvuuden riski, joten gabapentiinin käytössä näille potilaille pitää olla varovainen. Potilas on arvioitava tarkoin väärinkäytön, päihdekäytön tai riippuvuuden riskin suhteen ennen gabapentiinin määräämistä.

Gabapentiinihoitoa saavia potilaita on seurattava tarkoin gabapentiinin väärinkäytön, päihdekäytön tai riippuvuuden oireiden, kuten toleranssin kehittymisen, annoksen nostamisen ja lääkehakuisen käyttäytymisen, varalta.

#### Vieroitusoireet

Sekä lyhyt- että pitkäkestoisen gabapentiinihoidon lopettamisen jälkeen on todettu vieroitusoireita. Vieroitusoireita voi ilmetä pian hoidon lopettamisen jälkeen, tavallisesti 48 tunnin kuluessa. Useimmin ilmoitettuja oireita ovat ahdistuneisuus, unettomuus, pahoinvointi, kivut, hikoilu, vapina, päänsärky, masennus, epätavallinen olo, heitehuimaus ja huonovointisuus. Vieroitusoireiden ilmeneminen gabapentiinihoidon lopettamisen jälkeen voi osoittaa lääkeriippuvuuden (ks. kohta 4.8). Potilaalle olisi kerrottava tästä hoitoa aloitettaessa. Jos gabapentiinihoito pitää lopettaa, se suositellaan tekemään käyttöaiheesta riippumatta asteittain vähintään 1 viikon aikana (ks. kohta 4.2).

#### Laboratoriotutkimukset

Virtsasta tehtävä kokonaisproteiinin semikvantitatiivinen liuskatesti voi antaa väärän positiivisen tuloksen. Tämän vuoksi suositellaan liuskatestin positiivisen tuloksen varmistamista johonkin toiseen analyysiperiaatteeseen perustuvalla menetelmällä (esim. biurettireaktio, turbidometria tai värjäys) tai tällaisten vaihtoehtoisten menetelmien käyttämistä heti alusta alkaen.

#### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

##### *Laktoosi*

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Gabapentiinin ja keskushermostoa lamaavien aineiden, mukaan lukien opioidien, samanaikaiseen käyttöön liittyviä hengityslama- ja/tai sedaatiotapauksia sekä kuolemia on ilmoitettu spontaaneissa- ja kirjallisuusraporteissa. Joidenkin raporttien kirjoittajat pitivät gabapentiinin ja opioidien yhdistelmää erityisen huolestuttavana hauraille potilaille, iäkkäille, potilaille, joilla on perussairautena vakava hengitystiesairaus, monilääkityille ja päihdeongelmallisille.

Tutkimuksessa, jossa 12 terveelle tutkimushenkilölle annettiin 60 mg morfiinia depotkapseleina 2 tuntia ennen 600 mg:n gabapentiinikapselia, gabapentiinin keskimääräinen AUC-arvo suureni 44 % verrattuna ilman morfiinia annettuun gabapentiiniin. Siksi samanaikaisesti opioidihoitoa

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

Gabapentiinilla ei ole havaittu yhteisvaikutuksia fenobarbitaalin, fenytoiinin, valproiinihapon tai karbamatsepiinin kanssa.

Gabapentiinin vakaan tilan farmakokinetiikka on samankaltainen terveillä tutkimushenkilöillä ja edellä mainittuja epilepsialääkkeitä saavilla epilepsiaa sairastavilla potilailla.

Samanaikainen gabapentiinin ja suun kautta otettavien noretisteronia ja/tai etinyyliestradiolia sisältävien ehkäisyvalmisteiden anto ei vaikuta kummankaan aineosan vakaan tilan farmakokinetiikkaan.

Samanaikainen gabapentiinin ja alumiinia tai magnesiumia sisältävien antasidien nauttiminen pienentää gabapentiinin biologista hyötyosuutta jopa 24 %. Suositellaan, että gabapentiini otetaan aikaisintaan kahden tunnin kuluttua antasidin annostelun jälkeen.

Probenesidin anto ei vaikuta gabapentiinin erittymiseen munuaisteitse.

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

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

#### *Epilepsiaan ja epilepsialääkevalmisteisiin liittyvä yleinen riski*

Synnäisten epämuodostumien riski 2–3-kertaistuu lapsilla, joiden äitejä hoidetaan epilepsialääkkeellä. Useimmin ilmoitettuja ovat huulihalkio, kardiovaskulaariset epämuodostumat ja hermostoputken vauriot. Synnäisten epämuodostumien riski saattaa olla suurempi useita eri epilepsialääkkeitä sisältävässä hoidossa kuin monoterapiassa. Siksi on tärkeää käyttää monoterapiaa aina, kun se on mahdollista. Naispotilaat, jotka saattavat tulla raskaaksi tai ovat hedelmällisessä iässä tarvitsevat erikoislääkärin neuvontaa. Epilepsialääkityksen tarve on uudelleenarvioitava, kun nainen suunnittelee raskautta. Epilepsialääkitystä ei saa lopettaa yhtäkkiä, koska tämä voi johtaa hallitsemattomiin kohtauksiin, joista voi olla vakavaa haittaa sekä äidille että lapselle.

Epilepsiaa sairastavien äitien lapsilla on joissakin harvinaisissa tapauksissa havaittu kehitysviiveitä. On mahdotonta sanoa, johtuuko kehitysviive perinnöllisistä tekijöistä, sosiaalisista tekijöistä, äidin epilepsiasta vai epilepsiahoidosta.

#### *Gabapentiiniin liittyvä riski*

Gabapentiini läpäisee ihmisen istukan.

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja gabapentiinin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole riittävästi tietoa.

Eläintutkimuksissa on osoitettu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta. Gabapentiinia saa käyttää raskauden aikana vain, jos mahdollinen hyöty äidille on selvästi suurempi kuin mahdollinen riski sikiölle.

Varmaa johtopäätöstä siitä, suurentaako raskauden aikana otettu gabapentiini synnyttäneiden epämuodostumien riskiä, ei voida tehdä epilepsian oman luonteen vuoksi ja koska kaikissa ilmoitetuissa raskauksissa äiti on käyttänyt myös muita epilepsialääkevalmisteita.

Sikiöaikanaan gabapentiinille altistuneilla vastasyntyneillä on ilmoitettu vastasyntyneen vieroitusoireyhtymää. Samanaikainen sikiöaikainen altistus gabapentiinille ja opioideille voi suurentaa vastasyntyneen vieroitusoireyhtymän riskiä. Vastasyntyntä on tarkkailtava huolellisesti.

### Imetys

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

### Hedelmällisyys

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

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Gabapentiinilla voi olla vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Gabapentiini vaikuttaa keskushermostoon ja voi aiheuttaa uneliaisuutta, heitehuimausta tai muita samantyyppisiä oireita. Vaikka tällaiset oireet olisivat vain lieviä tai keskivaikeita, ne voivat olla vaarallisia potilaalle, joka ajaa autoa tai käyttää koneita. Tämä täytyy huomioida erityisesti hoidon aloittamisen yhteydessä ja annoksen suurentamisen jälkeen.

## **4.8 Haittavaikutukset**

Kliinisissä epilepsiaa (lisälääkehoito ja monoterapia) ja neuropaattista kipua koskeneissa tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset on ryhmitelty seuraavassa elinjärjestelmittäin ja yleisyysluokittain (hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ja hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ). Haittavaikutukset, joiden yleisyysluokka kliinisissä tutkimuksissa vaihteli, on ilmoitettu suurimman esiintymistiheyden mukaan.

Markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset on ilmoitettu alla olevassa listassa esiintyvyydellä ”tuntematon” (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin) ja kursivoituina.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Haittavaikutukset</b>
<b>Infektiot</b>	
Hyvin yleinen:	virusinfektio
Yleinen:	keuhkokuume, hengitystieinfektio, virtsatieinfektio, infektio, välikorvatulehdus
<b>Veri ja imukudos</b>	
Yleinen:	leukopenia
Tuntematon:	<i>trombosytopenia</i>



<b>Immuunijärjestelmä</b>	
Melko harvinainen:	allergiset reaktiot (esim. nokkosihottuma)
Tuntematon:	<i>yliherkkysoireyhtymä, vaihtelevasti ilmenevä systeeminen reaktio, johon voi liittyä kuumetta, ihottumaa, maksatulehdus, lymfadenopatia, eosinofilia ja joskus muita merkkejä tai oireita, anafylaksia (ks. kohta 4.4)</i>
<b>Aineenvaihdunta ja ravitus</b>	
Yleinen:	ruokahaluttomuus, ruokahalun lisääntyminen
Melko harvinainen:	hyperglykemia (esiintyy yleisimmin diabetesta sairastavilla potilailla)
Harvinainen:	hypoglykemia (esiintyy yleisimmin diabetesta sairastavilla potilailla)
Tuntematon:	<i>hyponatremia</i>
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	
Yleinen:	vihamielisyys, sekavuus ja tunteiden epävakaus, masennus, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, epänormaali ajattelu
Melko harvinainen:	agitaatio
Tuntematon:	<i>itsetuhoiset ajatukset, aistiharhat, lääkeriippuvuus</i>
<b>Hermosto</b>	
Hyvin yleinen:	uneliaisuus, heitehuimaus, ataksia
Yleinen:	kouristukset, hyperkinesia, dysartria, muistinmenetykset, vapina, unettomuus, päänsärky, tuntohäiriöt kuten parestesiat, hypestesia, koordinaatiovajeet, silmävärve, refleksien voimistuminen, heikkeneminen tai puuttuminen
Melko harvinainen:	hypokinesia, henkisen suorituskyvyn heikkeneminen
Harvinainen:	tajunnanmenetykset
Tuntematon:	<i>liikehäiriöt (esim. koreoatetoosi, dyskinesia, dystonia)</i>
<b>Silmät</b>	
Yleinen:	näköhäiriöt kuten heikkonäköisyys, kaksoiskuvat
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	
Yleinen:	kierto- tai heitehuimaus
Tuntematon:	<i>korvien soiminen</i>
<b>Sydän</b>	
Melko harvinainen:	sydämentykytys
<b>Verisuonisto</b>	
Yleinen:	hypertensio, vasodilataatio
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
Yleinen:	hengenahdistus, keuhkoputkitulehdus, nielutulehdus, yskä, riniitti
Harvinainen:	hengityslama

<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Yleinen:	oksentelu, pahoinvointi, hammaspoikkeavuudet, ientulehdus, ripuli, vatsakipu, ruoansulatushäiriöt, ummetus, suun ja nielun kuivuminen, ilmavaivat
Melko harvinainen:	dysfagia
Tuntematon:	<i>haimatulehdus</i>
<b>Maksa ja sappi</b>	
Tuntematon:	<i>maksatulehdus, keltaisuus</i>
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	
Yleinen:	kasvojen turvotus, purppura jota kuvaillaan useimmiten fyysisen trauman aiheuttamiksi mustelmiksi, ihottuma, kutina, akne
Tuntematon:	<i>Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, angioedeema, erythema multiforme, hiustenlähtö, yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS) (ks. kohta 4.4).</i>
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
Yleinen:	nivelkipu, lihaskipu, selkäkipu, lihasten nykiminen
Tuntematon:	<i>rabdomyolyysi, myoklonus</i>
<b>Munuaiset ja virtsatie</b>	
Tuntematon:	<i>akuutti munuaisten vajaatoiminta, virtsanpidätyskyvyttömyys</i>
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	
Yleinen:	impotenssi
Tuntematon:	<i>rintojen hypertrofia, gynekomastia, seksuaalinen toimintahäiriö (mukaan lukien libidon muutokset, ejakulaatiohäiriöt ja anorgasmia)</i>
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Hyvin yleinen:	uupumus, kuume
Yleinen:	perifeerinen turvotus, epänormaali kävely, voimattomuus, kipu, sairauden tunne, flunssankaltaiset oireet
Melko harvinainen:	yleistynyt turvotus
Tuntematon:	<i>vieroitusoireet*, rintakipu. Selittämättömiä äkkikuolemia on ilmoitettu tapauksissa, joissa syy-yhteyttä gabapentiinihoitoon ei ole vahvistettu.</i>
<b>Tutkimukset</b>	
Yleinen:	valkosolujen väheneminen, painonnousu
Melko harvinainen:	kohonneet maksa-arvot (ASAT, ALAT ja bilirubiini)
Tuntematon:	<i>veren kreatiinifosfokinaasiarvojen suureneminen</i>
<b>Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot</b>	
Yleinen:	tapaturma, murtuma, hankauma
Melko harvinainen:	kaatuminen

\*Sekä lyhyt- että pitkäkestoisen gabapentiinihoidon lopettamisen jälkeen on todettu vieroitusoireita. Vieroitusoireita voi ilmetä pian hoidon lopettamisen jälkeen, tavallisesti 48 tunnin kuluessa. Useimmin ilmoitettuja oireita ovat ahdistuneisuus, unettomuus, pahoinvointi, kivut, hikoilu, vapina, päänsärky, masennus, epätavallinen olo, heitehuimaus ja huonovointisuus (ks. kohta 4.4). Vieroitusoireiden ilmeneminen gabapentiinihoidon lopettamisen jälkeen voi osoittaa lääkeriippuvuuden (ks. kohta 4.8). Potilaalle olisi kerrottava tästä hoitoa aloitettaessa. Jos gabapentiinihoito pitää lopettaa, se suositellaan tekemään käyttöaiheesta riippumatta asteittain vähintään 1 viikon aikana (ks. kohta 4.2).

Gabapentiinihoitoa saaneilla on ilmoitettu akuuttia haimatulehdusta. Syy-yhteys gabapentiiniin on epäselvä (ks. kohta 4.4).

Potilailla, jotka saavat loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaan hemodialyysihoitoa, on raportoitu myopatiaa, johon liittyy kohonnut kreatiiniinipitoisuus.

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Akuuttia hengenvaarallista toksisuutta ei ole havaittu gabapentiinin yliannostuksen yhteydessä annoksilla enintään 49 g. Yliannostuksen oireita olivat heitehuimaus, kaksoiskuvat, epäselvä puhe, uneliaisuus, tajunnanmenetytys, letargia ja lievä ripuli. Kaikki potilaat toipuivat täysin elintoimintoja tukevalla hoidolla. Suurten gabapentiiniannosten imeytyminen on hidastunut, mikä saattaa rajoittaa gabapentiinin imeytymistä yliannostushetkellä ja siten vähentää yliannostuksen aiheuttamaa toksisuutta.

Gabapentiinin yliannostus, erityisesti yhdessä muiden keskushermostoa lamaavien lääkkeiden kanssa, voi johtaa koomaan.

Vaikka gabapentiini voidaan poistaa elimistöstä hemodialyysillä, aiemmat kokemukset osoittavat, että sitä ei yleensä tarvita. Kuitenkin potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, hemodialyysi voi olla tarpeen.

Vaikka hiirille ja rotille on annettu suun kautta jopa 8 000 mg/kg gabapentiinia, letaalia annosta ei ole pystytty määrittämään. Eläimillä todettuja akuutin toksisuuden merkkejä olivat ataksia, hengityksen vaikeutuminen, ptoosi, hypoaktiivisuus tai eksitaatio.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut epilepsialäkkeet, ATC-koodi: N03AX12

#### Vaikutusmekanismi

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

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

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

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Kliininen lisälääketutkimus 3–12-vuotiailla lapsilla, joilla oli paikallisalkuisia epilepsiakohtauksia: Lumelääkkeeseen verrattuna gabapentiini lisäsi lukumääräisesti mutta ei tilastollisesti merkitsevästi niiden potilaiden määrää, joilla saavutettiin vähintään 50-prosenttinen vaste. Ikäryhmittäin tehdyssä hoitovasteen *post hoc* -lisäanalyyseissä iällä ei todettu tilastollisesti merkitsevää vaikutusta sen paremmin jatkuvana kuin kaksiarvoisenakaan muuttujana (ikäryhmät 3–5 v ja 6–12 v). Yhteenvedo *post hoc* -lisäanalyyseistä on esitetty alla olevassa taulukossa:

Vaste ( $\geq 50$ % parempi) hoito- ja ikäryhmittäin MITT*-populaatiossa			
Ikäryhmä	Lumelääke	Gabapentiini	p-arvo
< 6 vuotta	4/21 (19,0 %)	4/17 (23,5 %)	0,7362
6–12 vuotta	17/99 (17,2 %)	20/96 (20,8 %)	0,5144

\*Modifioituun intention-to-treat -populaatioon kuuluivat määritelmän mukaan kaikki tutkimuslääkitykseen satunnaistetut potilaat, joilta oli saatavilla arviointikelpoiset kohtauspäiväkirjat 28 päivän ajalta sekä lähtötilanteesta että kaksoissokkovaikheesta.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Suun kautta annosteltaessa gabapentiinin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 2–3 tunnissa. Gabapentiinin biologinen hyötyosuus (imeytynyt annosfraktio) pienenee yleensä annoksen suuretessa. 300 mg:n kapselin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 60 %. Samanaikaisen ruoan, myös runsaasti rasvaa sisältävän ruoan, nauttiminen ei vaikuta kliinisesti merkittävästi gabapentiinin farmakokinetiikkaan.

Toistuva annostelu ei vaikuta gabapentiinin farmakokinetiikkaan. Vaikka kliinisissä tutkimuksissa plasman gabapentiinipitoisuus oli yleensä 2–20 µg/ml, tällaiset pitoisuudet eivät ennustaneet turvallisuutta eivätkä tehoa. Taulukossa 3 on esitetty farmakokineettiset parametrit.

### Taulukko 3

Yhteenvedo gabapentiinin keskimääräisistä (%CV) vakaan tilan farmakokineettisistä parametreista 8 tunnin välein tapahtuvassa hoidossa

Farmakokineettinen parametri	300 mg (N = 7)		400 mg (N = 14)		800 mg (N = 14)	
	Keskiarvo	%CV	Keskiarvo	%CV	Keskiarvo	%CV
$C_{max}$ (µg/ml)	4,02	(24)	5,74	(38)	8,71	(29)
$t_{max}$ (h)	2,7	(18)	2,1	(54)	1,6	(76)
T1/2 (h)	5,2	(12)	10,8	(89)	10,6	(41)
AUC(0-8) (µg • h/ml)	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
Ae% (%)	NA	NA	47,2	(25)	34,4	(37)

$C_{max}$ =enimmäispitoisuus plasmassa vakaassa tilassa

$t_{max}$ = $C_{max}$ :n saavuttamiseen kuluva aika

T1/2=eliminaation puoliintumisaika

AUC(0-8)=vakaan tilan pitoisuus -aikakäyrän alle jäävä pinta-ala plasmassa annoksen antamisesta (0 h) 8 tuntiin asti annoksen jälkeen.

Ae%=virtsaan muuttumattomana erittynyt annos prosentteina annoksen antamisesta (0 h) 8 tuntiin asti annoksen jälkeen.

NA=ei saatavilla.

### Jakautuminen

Gabapentiini ei sitoudu plasmaproteiineihin ja sen jakautumistilavuus on 57,7 litraa.

Epilepsiapotilailla gabapentiinipitoisuus aivo-selkäydinnesteessä on epilepsiaa sairastaville potilailla noin 20 % vastaavasta alimmasta vakaan tilan pitoisuudesta plasmassa. Gabapentiini kulkeutuu imettävän naisen rintamaitoon.

### Biotransformaatio

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

## Eliminaatio

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

Gabapentiinin plasmapuhdistuma on pienentynyt iäkkäillä potilailla ja potilailla, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt. Gabapentiinin eliminaationopeuden vakio, plasmapuhdistuma ja munuaispuhdistuma ovat suoraan verrannollisia kreatiniinipuhdistumaan. Gabapentiini voidaan poistaa plasmasta hemodialyysillä. Annostuksen muuttamista suositellaan potilaille, joiden munuaistoiminta on heikentynyt tai jotka saavat hemodialyysihoitoa (ks. kohta 4.2).

Gabapentiinin farmakokineetiikkaa lapsilla on selvitetty 50 terveellä tutkimushenkilöllä, joiden ikä vaihteli 1 kuukaudesta 12 vuoteen. Gabapentiinipitoisuudet plasmassa ovat yli 5-vuotiailla lapsilla yleensä samansuuruiset kuin aikuisilla, kun tilannetta tarkasteltiin mg/kg-pohjalta.

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

## Lineaarisuus/Ei-lineaarisuus

Gabapentiinin biologinen hyötyosuus (imeytynyt annosfraktio) pienenee annoksen suuretessa, mikä aiheuttaa epälineaarisuutta farmakokineettisissä parametreissa, myös biologisen hyötyosuuden parametrissa (F), esim.  $A_e\%$ ,  $CL/F$ ,  $V_d/F$ . Eliminaatiovaiheen farmakokineetiikka (farmakokineettiset parametrit, joihin F ei sisälly, kuten  $CL_r$  ja  $t_{1/2}$ ) on lineaarinen. Gabapentiinipitoisuudet plasmassa ns. vakaassa tilassa ovat ennustettavissa kerta-annokseen perustuvista tutkimustuloksista.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

### Karsinogeenisuus

Gabapentiinia annettiin ruokaan sekoitettuna hiirille 200, 600 ja 2 000 mg/kg/vrk ja rotille 250, 1 000 ja 2 000 mg/kg/vrk kahden vuoden ajan. Urosrotilla havaittiin suurimmalla annoksella tilastollisesti merkitsevää haiman asinoosisolukasvainten lisääntymistä. Rotilla (annos 2 000 mg/kg/vrk) mitatut gabapentiinin enimmäispitoisuudet plasmassa olivat 10 kertaa suuremmat kuin pitoisuudet, joita ihmisellä on mitattu annoksella 3 600 mg/vrk. Urosrottien haiman asinoosisolukasvaimet olivat maligniteetiltaan lievä-asteisia, ne eivät vaikuttaneet eloonjäämiseen, eivätkä metastasoituneet tai levinneet ympäröivään kudokseen, ja ne olivat samanlaisia kuin vertailuryhmän rotilla esiintyneet. Näiden urosrotilla esiintyneiden haiman asinoosisolukasvainten merkitys ihmisten karsinogeenisuusriskille on epäselvä.

### Mutageenisuus

Gabapentiinilla ei ole geenitoksisia vaikutuksia. Se ei ollut mutageeninen bakteeri- ja nisäkässoluilla tehdyissä *in vitro* -vakiokokeissa. Gabapentiini ei aiheuttanut rakenteellisia kromosomuutoksia nisäkässoluissa *in vitro* tai *in vivo*. Se ei myöskään indusoinut mikrotumamuodostusta hamstereiden luuytimessä.

## Hedelmällisyyden heikkeneminen

Haittavaikutuksia lisääntymiskykyyn tai hedelmällisyyteen ei havaittu rotilla, kun annokset olivat enintään 2 000 mg/kg (noin 5 kertaa suurempi kuin ihon pinta-alan mg/m<sup>2</sup>-pohjalta laskettu ihmisen enimmäisvuorokausiannos).

## Teratogeenisuus

Verrokkeihin verrattuna gabapentiini ei lisännyt epämuodostumien ilmaantuvuutta poikasilla, joiden emoilte tiineyden aikana annetut gabapentiiniannokset olivat enintään 50 (hiiri), 30 (rotta) ja 25 (kani) kertaa suuremmat kuin ihmisen 3 600 mg:n vuorokausiannos (4, 5 ja 8 kertaa suuremmat kuin mg/m<sup>2</sup>-pohjalta laskettu ihmisen vuorokausiannos).

Gabapentiini hidasti kallon, selkärangan ja etu- sekä takaraajojen luutumista jyrksijöillä, mikä viittaa sikiön kasvun viivästy miseen. Tällaisia vaikutuksia ilmeni, kun tiineille hiirille annettiin 1 000 tai 3 000 mg/kg/vrk suun kautta organogeneesin aikana ja rotille 2 000 mg/kg ennen parittelua, parittelukauden aikana ja koko tiineyden ajan. Nämä annokset ovat noin 1–5 kertaa suuremmat kuin mg/m<sup>2</sup>-pohjalta laskettu ihmisen 3 600 mg:n vuorokausiannos.

Tiineillä hiirillä ei havaittu mitään vaikutuksia annoksella 500 mg/kg/vrk (noin puolet ihmiselle mg/m<sup>2</sup>-pohjalta lasketusta vuorokausiannoksesta).

Rotilla havaittiin virtsanjohtimen nestelaa jentuman ja/tai vesimunuaisen ilmaantuvuuden lisääntymistä hedelmällisyyttä ja yleistä lisääntymiskykyä selvittä neessä tutkimuksessa annoksella 2 000 mg/kg/vrk, teratologisessa tutkimuksessa annoksella 1 500 mg/kg/vrk ja peri- ja postnataalisessa tutkimuksessa annoksilla 500, 1 000 ja 2 000 mg/kg/vrk. Näiden löydösten merkitystä ei tunneta, mutta niihin on yhdistetty kehityksen viivästyminen. Tällaiset annokset ovat myös noin 1–5 kertaa suuremmat kuin mg/m<sup>2</sup>-pohjalta laskettu ihmisen 3 600 mg:n vuorokausiannos.

Kaneilla tehdyssä teratologisessa tutkimuksessa sikiömenetysten ilmaantuvuus implantaation jälkeen lisääntyi, kun tiineille kaniemoille organogeneesin aikana annetut vuorokausiannokset olivat 60, 300 ja 1 500 mg/kg. Nämä annokset ovat noin 0,3–8-kertaiset verrattuna mg/m<sup>2</sup>-pohjalta laskettuun ihmisen 3 600 mg:n vuorokausiannokseen. Turvallisuusmarginaalit eivät ole riittäviä, jotta tällaiset vaikutukset ihmiseen voitaisiin sulkea pois.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Gabapentin 300 mg kovat kapselit:

Kapselin sisältö:

Laktoosi

Maissitärkkelys

Talkki

Kapselikuori:

Titaanidioksidi (E171)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Liivate

Gabapentin 400 mg kovat kapselit:

Kapselin sisältö:

Laktoosi

Maissitärkkelys

Talkki

Kapselikuori:

Titaanidioksidi (E171)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Punainen rautaoksidi (E172)

Liivate

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

PVC/Al-läpipainopakkaus: 2 vuotta

HDPE-purkki: 3 vuotta

Avaamisen jälkeen:

HDPE-purkki: 12 viikkoa

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

HDPE-purkki: Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

PVC/Al-läpipainopakkaus: Säilytä alkuperäispakkauksessa.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)**

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

Pakkauskoot:

Läpipainopakkaukset:

10, 20, 30, 50, 90, 100, 200 (2x100), 250 kovaa kapselia

500 (5x100), 1000 (10x100) kovaa kapselia (sairaalapakkaukset)

20x1, 60x1, 100x1 kovaa kapselia (yksittäispakatut)

Purkit:

50, 100, 250 kovaa kapselia

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.



**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Actavis Group PTC ehf.  
Dalshraun 1  
220 Hafnarfjörður  
Íslanti

**8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

300 mg: 19287  
400 mg: 19288

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 7.3.2005  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22.7.2009

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

16.5.2023

## PRODUKTRESUMÉ

### 1 LÄKEMEDLETSNAMN

Gabapentin Actavis 300 mg, hårda kapslar

Gabapentin Actavis 400 mg, hårda kapslar

### 2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje 300 mg hård kapsel innehåller 300 mg gabapentin.

Varje 400 mg hård kapsel innehåller 400 mg gabapentin.

#### Hjälpämnen med känd effekt:

Varje 300 mg hård kapsel innehåller 67,5 mg laktos.

Varje 400 mg hård kapsel innehåller 90,0 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3 LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel

300 mg hård kapsel: En tvådelad hård gelatinkapsel med gul, ogenomskinlig över- och underdel, storlek 1, innehållande vitt pulver.

400 mg hård kapsel: En tvådelad hård gelatinkapsel med orange, ogenomskinlig över- och underdel, storlek 0, innehållande vitt pulver.

### 4 KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

##### Epilepsi

Gabapentin är indicerat som tilläggsbehandling vid partiella anfall, med eller utan sekundär generalisering hos vuxna och barn från 6 års ålder (se avsnitt 5.1).

Gabapentin är indicerat som monoterapi vid partiella anfall, med eller utan sekundär generalisering, hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder.

##### Behandling av perifer neuropatisk smärta

Gabapentin är indicerat som behandling av perifer neuropatisk smärta som smärtsam diabetesneuropati och postherpetisk neuralgi hos vuxna.

## 4.2 Dosering och administreringsätt

### Dosering

I tabell 1 återges ett titreringschema som rekommenderas för vuxna och ungdomar över 12 år för alla indikationer. Doseringsanvisningarna för barn under 12 år lämnas i ett separat stycke längre fram i detta avsnitt.

Tabell 1		
DOSERINGSSCHEMA - INITIAL TITRERING		
Dag 1	Dag 2	Dag 3
300 mg en gång dagligen	300 mg två gånger dagligen	300 mg tre gånger dagligen

### Utsättande av gabapentin

I enlighet med rådande klinisk praxis rekommenderas att man vid utsättande av gabapentin trappar ned dosen gradvis över minst 1 vecka, oberoende av indikationen.

### Epilepsi

Epilepsi kräver normalt långvarig behandling. Dosen bestäms av behandlande läkare beroende på individuell tolerans och effekt.

### *Vuxna och ungdomar*

I kliniska prövningar var det effektiva dosintervallet 900–3600 mg/dag. Behandling kan inledas med dositering enligt tabell 1 eller med 300 mg 3 gånger om dagen dag 1. Med utgångspunkt från den enskilda patientens svar kan dosen sedan höjas ytterligare i steg om 300 mg/dag varannan till var tredje dag till den högsta dosen 3 600 mg/dag. Hos enskilda patienter kan långsammare titrerings av gabapentindosen vara lämplig. Den kortaste tiden till dosen 1 800 mg/dag är en vecka, till dosen 2 400 mg/dag totalt 2 veckor och till dosen 3 600 mg/dag totalt 3 veckor. Doser upp till 4 800 mg/dag har tolererats väl i långvariga, öppna kliniska studier. Den totala dagsdosen ska fördelas på tre dostillfällen som tas med högst 12 timmars mellanrum för att förhindra genombrottskramper.

### Barn från 6 års ålder:

Startdosen bör vara mellan 10 och 15 mg/kg/dag och effektiv dos uppnås genom upptitrering under ungefär 3 dagar. Hos barn från 6 års ålder är effektiv dos av gabapentin 25 till 35 mg/kg/dag. Doser upp till 50 mg/kg/dag har tolererats väl i en långvarig klinisk studie. Den totala dagsdosen bör fördelas på tre dostillfällen som tas med högst 12 timmars mellanrum.

Det är inte nödvändigt att övervaka plasmakoncentrationerna av gabapentin för att optimera gabapentinbehandling. Vidare kan gabapentin användas i kombination med andra antiepileptiska läkemedel utan risk för påverkan på plasmakoncentrationen av gabapentin eller serumkoncentrationen av andra antiepileptiska läkemedel.

### Perifer neuropatisk smärta

#### *Vuxna*

Behandlingen kan inledas med dositering enligt tabell 1. Alternativt är startdosen 900 mg/dag fördelad på tre lika stora doser. Med utgångspunkt från den enskilda patientens svar kan dosen sedan höjas ytterligare i steg om 300 mg/dag varannan till var tredje dag till den högsta dosen 3 600 mg/dag. Hos enskilda patienter kan långsammare titrerings av gabapentindosen vara lämplig. Den kortaste tiden till dosen 1800 mg/dag är en vecka, till dosen 2 400 mg/dag totalt 2 veckor och till dosen 3 600 mg/dag totalt 3 veckor.

Effekten och säkerheten vid behandling av perifer neuropatisk smärta, som smärtsam diabetesneuropati och postherpetisk neuralgi, har inte undersökts i kliniska studier under längre behandlingsperioder än 5 månader. Om en patient behöver behandling av perifer neuropatisk smärta under längre tid än 5 månader, ska behandlande läkare bedöma patientens kliniska status och avgöra behovet av tilläggsbehandling.

#### Anvisningar för alla indikationer

Hos patienter med nedsatt allmäntillstånd, t.ex. låg kroppsvikt, efter organtransplantation osv., bör dosen titreras långsammare, antingen genom mindre dosökningar eller genom längre intervall mellan dosökningarna.

#### Äldre(över 65 år)

För äldre patienter kan dosen behöva justeras på grund av att njurfunktionen avtar med åldern (se tabell 2). Somnolens, perifert ödem och asteni kan vara vanligare hos äldre patienter.

#### Nedsatt njurfunktion

Dosjustering enligt tabell 2 rekommenderas hos patienter med nedsatt njurfunktion och/eller som står på hemodialys. Gabapentin 100 mg kapslar kan användas för att följa dosrekommendationerna för patienter med njurinsufficiens.

Tabell 2	
DOSERING AV GABAPENTIN HOS VUXNA PÅ BASIS AV NJURFUNKTION	
Kreatininclearance (ml/min)	Total dagdos <sup>a</sup> (mg/dag)
≥80	900-3 600
50-79	600-1 800
30-49	300-900
15-29	1 50 <sup>b</sup> -600
<15 <sup>c</sup>	1 50 <sup>b</sup> -300

<sup>a</sup> Den totala dagsdosen ska fördelas på tre dostillfällen. Dossänkning görs för patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 79 ml/min).

<sup>b</sup> Den dagliga dosen på 150 mg ska administreras som 300 mg varannan dag.

<sup>c</sup> För patienter med kreatininclearance <15 ml/min bör dagsdosen sänkas i proportion till kreatininclearance (t.ex. bör patienter med kreatininclearance på 7,5 ml/min få en halv dagsdos jämfört med dem med kreatininclearance på 15 ml/min).

#### Hemodialyspatienter

För anuriska dialyspatienter som aldrig har fått gabapentin rekommenderas en laddningsdos på 300 till 400 mg, därefter 200 till 300 mg gabapentin efter varje 4-timmars dialysbehandling. På dialysfria dagar ska ingen behandling med gabapentin ges.

För dialyspatienter med nedsatt njurfunktion ska underhållsdosen av gabapentin baseras på dosrekommendationerna i tabell 2. Utöver underhållsdosen rekommenderas en extra dos om 200 till 300 mg efter varje 4-timmars hemodialysbehandling.

#### Administreringssätt

För oral användning.

Gabapentin kan ges med eller utan föda och kapslarna ska sväljas hela med tillräcklig mängd vätska (t.ex. ett glas vatten).

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Allvarliga kutana biverkningar (SCAR)

Allvarliga kutana biverkningar (SCAR), inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och läkemedelsutlöst utslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), som kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats i samband med gabapentinbehandling. Vid tidpunkten för förskrivning ska patienterna informeras om tecknen och symtomen, och övervakas noggrant med avseende på hudreaktioner. Om tecken och symtom som tyder på sådana reaktioner uppträder ska gabapentin sättas ut omedelbart och en alternativ behandling övervägas (efter behov).

Om patienten har utvecklat en allvarlig reaktion såsom SJS, TEN eller DRESS vid användning av gabapentin får behandling med gabapentin aldrig återupptas hos denna patient.

#### Anafylaktisk reaktion

Gabapentin kan orsaka anafylaktisk reaktion. I rapporterade fall har tecken och symtom bland annat varit andningssvårigheter, svullnad av läppar, hals och tunga samt hypotension vilket har krävt akutbehandling. Patienterna ska instrueras om att avbryta behandlingen med gabapentin och söka vård omedelbart om de skulle uppleva tecken eller symtom på anafylaktisk reaktion (se avsnitt 4.8).

#### Suicidtankar och självmordsbeteende

Suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlas med antiepileptika för flera indikationer. En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade studier med antiepileptika har också visat en liten ökad risk för suicidtankar och självmordsbeteende. Mekanismen för denna risk är inte känd. Fall av suicidtankar och självmordsbeteende har iakttagits hos patienter som behandlats med gabapentin efter marknadsintroduktion (se avsnitt 4.8).

Patienter (och deras vårdgivare) bör rådås till att uppsöka medicinsk rådgivning om tecken på suicidtankar och självmordsbeteende uppstår. Patienter ska övervakas för tecken på suicidtankar och självmordsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Utsättande av behandling med gabapentin ska övervägas vid tecken på suicidtankar och självmordsbeteende.

#### Akut pankreatit

Om en patient utvecklar akut pankreatit under behandling med gabapentin, bör utsättande av gabapentin övervägas (se avsnitt 4.8).

#### Krampanfall

Även om det inte finns några belegg för rebound-anfall i samband med gabapentin, kan abrupt utsättande av kramplösande medel hos epileptiska patienter utlösa status epilepticus (se avsnitt 4.2).

Liksom med andra antiepileptiska läkemedel kan vissa patienter uppleva att anfallsfrekvensen ökar eller att nya typer av anfall uppträder under behandling med gabapentin.

Liksom med andra antiepileptiska läkemedel kan det vid behandling av behandlingsresistenta patienter som står på fler än ett epilepsiläkemedel visa sig vara mindre framgångsrikt att försöka sätta ut samtidigt antiepileptika för att uppnå monoterapi med gabapentin.

Gabapentin anses inte vara effektivt mot primära generaliserade anfall, som absenser, och kan förvärra sådana anfall hos vissa patienter. Gabapentin ska därför användas med försiktighet hos patienter med blandade anfall som inkluderar absenser.

Behandling med gabapentin har associerats med yrsel och somnolens, vilket kan öka förekomsten av olycksfall (fallolyckor). Det finns även rapporter efter marknadsintroduktion om förvirring, medvetandeförlust och psykisk störning. Därför bör patienter rådas att vara försiktiga tills de känner till de potentiella effekterna av läkemedlet.

#### Samtidig användning med opioider och andra CNS-depressiva medel

Patienter som behöver samtidig behandling med CNS-depressiva medel (centrala nervsystemet), inklusive opioider, ska monitoreras noggrant avseende tecken på depression av CNS, såsom somnolens, sedering och andningsdepression. Gabapentinkoncentrationen kan öka hos patienter som behöver samtidig behandling med morfin. Gabapentindosen eller samtidig behandling med CNS-depressiva medel, inklusive opioider, ska minskas i enlighet därefter (se avsnitt 4.5).

Försiktighet bör iakttas vid förskrivning av gabapentin samtidigt med opioider på grund av risken för CNS-depression. I en populationsbaserad, observationell kapslad fall-kontrollstudie av opioidanvändare associerades samtidig förskrivning av opioider och gabapentin med en förhöjd risk för opioidrelaterad död jämfört med förskrivning av enbart opioider (justerad oddskvot [aOR], 1,49 [95 % KI, 1,18 till 1,88,  $p < 0,001$ ]).

#### Andningsdepression

Gabapentin har förknippats med svår andningsdepression. Patienter med nedsatt andningsfunktion, luftvägssjukdom eller neurologisk sjukdom, nedsatt njurfunktion, samtidig användning av CNS-depressiva medel och äldre personer skulle kunna löpa högre risk för att få denna allvarliga biverkning. Dosjustering kan eventuellt behövas hos dessa patienter.

#### Äldre (över 65 år)

Det har inte gjorts några systematiska studier av gabapentin på patienter i åldersgruppen 65 år och äldre. I en dubbelblind studie på patienter med neuropatisk smärta uppträdde somnolens, perifert ödem och asteni med något högre frekvens bland 65-åriga och äldre patienter än hos yngre patienter. Bortsett från dessa rön, tyder kliniska undersökningar av denna åldersgrupp inte på att biverkningsprofilen skiljer sig från den som observerats hos yngre patienter.

#### Pediatrisk population

Det har inte gjorts tillräckliga studier av hur långvarig (över 36 veckor) behandling med gabapentin påverkar inlärning, intelligens och utveckling hos barn och ungdomar. Fördelarna med långvarig behandling måste därför vägas mot de potentiella riskerna med sådan behandling.

#### Felaktig användning, risk för missbruk och beroende

Gabapentin kan orsaka läkemedelsberoende, vilket kan förekomma vid terapeutiska doser. Fall av missbruk och felaktig användning har rapporterats. Patienter med tidigare missbruksproblem kan löpa högre risk för felaktig användning, missbruk och beroende av gabapentin, och gabapentin bör därför användas med försiktighet till sådana patienter. Innan gabapentin förskrivs ska patientens risk för felaktig användning, missbruk och beroende utvärderas noga.

Patienter som behandlas med gabapentin ska övervakas för symtom på felaktig användning, missbruk eller beroende av gabapentin, t.ex. utveckling av tolerans, dosökningar och läkemedelsuppsökande beteende.

#### Utsättningssymtom

Efter utsättning av gabapentin vid korttids- och långtidsbehandling har utsättningssymtom observerats. Utsättningssymtom kan uppstå kort efter utsättningen, vanligtvis inom 48 timmar. De vanligaste rapporterade symtomen är ångest, sömnsvårigheter, illamående, smärta, svettningar, tremor, huvudvärk, depression, onormal känsla, yrsel och sjukdomskänsla. Förekomsten av utsättningssymtom efter avslutad gabapentinbehandling kan tyda på läkemedelsberoende (se avsnitt 4.8). Patienten ska informeras om detta vid behandlingens början. Om gabapentin ska sättas ut rekommenderas att det görs gradvis under minst 1 vecka, oberoende av indikation (se avsnitt 4.2).

#### Laboratorieundersökningar

Falskt positiva resultat kan erhållas vid sticktest för semikvantitativ bestämning av totalt protein i urinen. Sådana positiva resultat bör därför bekräftas med metoder som bygger på en annan analysprincip, t.ex. Biuret-metoden, turbidimetri eller färgbindning, eller också bör dessa alternativa metoder användas från början.

#### Hjälpämnen med känd effekt

##### *Laktos*

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör därför inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Det finns spontana och litteraturbaserade fallrapporter om andningsdepression, sedering och dödsfall associerat med gabapentin när det administreras samtidigt med CNS-depressiva medel, inklusive opioider. I några av dessa rapporter ansåg författarna kombinationen av gabapentin och opioider vara ett uttalat problem hos sköra patienter, hos äldre, hos patienter med allvarlig underliggande luftvägssjukdom, med polyfarmaci, samt med substansmissbrukssjukdomar.

I en studie på friska frivilliga (N=12) ökade genomsnittlig AUC för gabapentin med 44 % när en 60 mg morfinkapsel med kontrollerad frisättning gavs 2 timmar före en 600 mg gabapentinkapsel jämfört med när gabapentin gavs utan morfin. Patienter som behöver samtidig behandling med opioider ska därför observeras noga med avseende på tecken på CNS-depression, som somnolens, sedering och andningsdepression, och dosen av gabapentin eller opioid bör sänkas i enlighet därmed.

Inga interaktioner har observerats mellan gabapentin och fenobarbital, fenytoin, valproinsyra eller karbamazepin.

Farmakokinetiken för gabapentin vid steady-state är likartad för friska försökspersoner och patienter med epilepsi som behandlas med detta läkemedel.

Samtidig administrering av gabapentin och p-piller som innehåller noretindron och/eller etinylöstradiol påverkar inte farmakokinetiken vid steady-state för någotdera läkemedlet.

Samtidig administrering av gabapentin och antacida som innehåller aluminium och magnesium minskar gabapentins biotillgänglighet med upp till 24 %. Det rekommenderas att gabapentin tas tidigast 2 timmar efter administrering av antacida.

Utsöndringen av gabapentin via njurarna påverkas inte av probenecid.

Den lilla minskning av utsöndringen av gabapentin via njurarna som observeras vid samtidig administrering med cimetidin förväntas inte vara av klinisk betydelse.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

###### *Risker relaterade till epilepsi och antiepileptika i allmänhet*

Risken för medfödda missbildningar ökar med faktor 2–3 hos barn till mödrar som behandlas med ett antiepileptiskt läkemedel. De oftast rapporterade missbildningarna är läppspalt, kardiovaskulära missbildningar och neuralrörsdefekter. Behandling med flera antiepileptika kan vara förenad med en högre risk för medfödda missbildningar än monoterapi och det är därför viktigt att monoterapi används närhelst det är möjligt. Kvinnor som vill bli gravida eller som är fertila bör erbjudas specialrådgivning, och behovet av antiepileptisk behandling bör ses över när en kvinna planerar en graviditet. Behandlingen med antiepileptika får inte avbrytas plötsligt eftersom detta kan leda till genombrottsanfall med allvarliga konsekvenser för både modern och barnet. Försenad utveckling har i sällsynta fall observerats hos barn till mödrar med epilepsi. Det går inte att avgöra om den försenade utvecklingen beror på genetiska eller sociala faktorer, på moderns epilepsi eller på behandlingen med antiepileptika.

###### *Risker relaterade till gabapentin*

Gabapentin passerar placentan hos människa.

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av gabapentin i gravida kvinnor.

Djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är inte känd. Gabapentin ska inte användas under graviditet om inte den potentiella nyttan för modern väger klart tyngre än den potentiella risken för fostret.

Det går inte att dra någon definitiv slutsats om huruvida gabapentin är förenat med en ökad risk för medfödda missbildningar när det tas under graviditet eller om den ökade risken har samband med epilepsin i sig eller med andra, samtidiga antiepileptiska läkemedel.

Neonatalt abstinenssyndrom har rapporterats hos nyfödda som har exponerats för gabapentin *in utero*. Exponering för både gabapentin och opioider under graviditeten kan öka risken för neonatalt abstinenssyndrom. Nyfödda ska övervakas noggrant.

##### Amning

Gabapentin utsöndras i bröstmjolk. Eftersom effekten på det ammade barnet är okänd, ska försiktighet iakttas när gabapentin ges till en ammande kvinna. Gabapentin ska användas av ammande kvinnor endast om fördelarna väger klart tyngre än riskerna.



## Fertilitet

Inga effekter på fertiliteten har observerats i djurstudier (se avsnitt 5.3).

### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Gabapentin har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Gabapentins effekter på det centrala nervsystemet kan medföra dåsighet, yrsel och andra närbesläktade symtom. Även om de endast är lindriga eller måttliga, kan dessa biverkningar vara potentiellt farliga för patienter som kör bil eller handhar maskiner. Detta gäller i synnerhet i början av behandlingen och efter dosökningar.

### 4.8 Biverkningar

De biverkningar som iakttagits under kliniska studier på patienter med epilepsi (tilläggsbehandling och monoterapi) och neuropatisk smärta, framgår av nedanstående gemensamma förteckning som är indelad i klass och frekvensgrupp (mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10000$ ;  $< 1/1000$ ) och mycket sällsynta ( $< 1/10000$ )). I de fall en biverkning har uppvisat olika frekvens i kliniska studier, har den tilldelats den högst rapporterade frekvensen.

Ytterligare reaktioner som har rapporterats efter godkännandet för försäljning anges i kursiv stil i nedanstående förteckning i frekvensgruppen Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna med avtagande allvarlighetsgrad.

<b>Organsystem</b>	<b>Biverkning</b>
<b>Infektioner och infestationer</b>	
Mycket vanliga:	virusinfektioner
Vanliga:	lunginflammation, luftvägsinfektion, urinvägsinfektion, infektion, otitis media
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	
Vanliga:	leukocytopeni
Ingen känd frekvens:	<i>trombocytopeni</i>
<b>Immunsystemet</b>	
Mindre vanliga:	allergiska reaktioner (t.ex. urtikaria)
Ingen känd frekvens:	<i>överkänslighetsyndrom, en systemisk reaktion med varierande uttryck som kan inkludera feber, utslag, hepatit, lymfadenopati, eosinofili och ibland andra tecken och symtom, anafylaktisk reaktion (se avsnitt 4.4)</i>
<b>Metabolism och nutrition</b>	
Vanliga:	anorexi, ökad aptit
Mindre vanliga:	hyperglykemi (oftast sett hos patienter med diabetes)
Sällsynta:	hypoglykemi (oftast sett hos patienter med diabetes)
Ingen känd frekvens:	<i>hyponatremi</i>
<b>Psyksiska störningar</b>	

<b>Organsystem</b>	<b>Biverkning</b>
Vanliga:	fientlighet, förvirring och emotionell labilitet, depression, oro, nervositet, onormala tankar
Mindre vanliga:	agitation
Ingen känd frekvens:	<i>suicidtankar, hallucinationer, läkemedelsberoende</i>
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Mycket vanliga:	somnolens, yrsel, ataxi
Vanliga:	kramper, hyperkinesi, dysartri, amnesi, tremor, insomni, huvudvärk, förnimmelser som t.ex. parestesi, hypestesi, onormal koordinationsförmåga, nystagmus, ökade/minskade eller frånvaro av reflexer
Mindre vanliga:	psykisk störning, hypokinesi
Sällsynta:	förlust av medvetandet
Ingen känd frekvens:	<i>andra rörelserubbningar (t.ex. koreoatetos, dyskinesi, dystoni)</i>
<b>Ögon</b>	
Vanliga:	synrubbningar som amblyopi, diplopi
<b>Öron och balansorgan</b>	
Vanliga:	svindel
Ingen känd frekvens:	<i>tinnitus</i>
<b>Hjärtat</b>	
Mindre vanliga:	hjärtklappning
<b>Blodkärl</b>	
Vanliga:	hypertension, vasodilatation
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	
Vanliga:	dyspné, bronkit, faryngit, hosta, rinit
Sällsynta:	andningsdepression
<b>Magtarmkanalen</b>	
Vanliga:	kräkningar, illamående, dentala avvikelser, gingivit, diarré, buksmärta, dyspepsi, förstoppning, hals- eller muntorrhet, flatulens
Mindre vanliga	dysfagi
Ingen känd frekvens:	<i>pankreatit</i>
<b>Lever och gallvägar</b>	
Ingen känd frekvens:	<i>hepatit, gulsot</i>
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Vanliga:	ansiktsödem, purpura (oftast beskrivet som blåmärken efter fysiskt trauma), utslag, pruritus, akne
Ingen känd frekvens:	<i>Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, angioödem, erythema multiforme, alopeci, läkemedelsutlöst utslag med eosinofili och systemiska symtom (se avsnitt 4.4)</i>
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	
Vanliga:	artragi, myalgi, ryggsmärta, ryckningar
Ingen känd frekvens:	<i>rabdomylis, myoklonus</i>
<b>Njurar och urinvägar</b>	

<b>Organsystem</b>	<b>Biverkning</b>
Ingen känd frekvens:	<i>akut njursvikt, inkontinens</i>
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>	
Vanliga:	impotens
Ingen känd frekvens:	<i>brösthypertrofi, gynekomasti, sexuell dysfunktion (inklusive förändrad libido, ejakulationsrubbningar och anorgasmi)</i>
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrering</b>	
Mycket vanliga:	utmattning, feber
Vanliga:	perifert ödem, gångrubbning, asteni, smärta, sjukdomskänsla, influensasymtom
Mindre vanliga:	generaliserat ödem
Ingen känd frekvens:	<i>abstinensreaktioner*, bröstsmärta. Plötsliga, oförklarliga dödsfall har rapporterats, där eventuellt orsakssamband med gabapentinbehandling inte har fastställts.</i>
<b>Undersökningar</b>	
Vanliga:	minskat antal vita blodkroppar, viktuppgång
Mindre vanliga:	förhöjda levervärden, SGOT (ASAT), SGPT (ALAT) och bilirubin
Ingen känd frekvens:	<i>förhöjt blodkreatinfosfokinaser</i>
<b>Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer</b>	
Vanliga:	olycksfall, skrubbsår, frakturer
Mindre vanliga:	fallolyckor

\*Efter utsättning av gabapentin vid korttids- eller långtidsbehandling har utsättningssymtom observerats. Utsättningssymtom kan uppstå kort efter utsättningen, vanligtvis inom 48 timmar. De vanligaste rapporterade symtomen är ångest, sömnsvårigheter, illamående, smärta, svettningar, tremor, huvudvärk, depression, onormal känsla, yrsel och sjukdomskänsla. (se avsnitt 4.4). Förekomsten av utsättningssymtom efter avslutad gabapentinbehandling kan tyda på läkemedelsberoende (se avsnitt 4.8). Patienten bör informeras om detta vid behandlingens början. Om gabapentin ska sättas ut rekommenderas att det görs gradvis under minst 1 vecka, oberoende av indikation (se avsnitt 4.2).

Vid behandling med gabapentin har fall av akut pankreatit rapporterats. Orsakssambandet med gabapentin är oklart (se avsnitt 4.4).

Hos patienter som står på hemodialys på grund av terminal njursvikt har myopati med förhöjda kreatininasnivåer rapporterats.

Luftvägsinfektioner, otitis media, kramper och bronkit rapporterades endast i kliniska studier på barn. Därutöver rapporterades aggressivt beteende och hyperkinesier som vanliga biverkningar i kliniska studier på barn.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 Fimea.  
Webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).

## 4.9 Överdoser

Gabapentindoser upp till 49 g har inte inneburit akut, livshotande intoxikation. Symtom vid överdosering omfattade yrsel, dubbelseende, sluddrigt tal, dåsighet, medvetandeförlust, letargi och lätt diarré. Alla patienter återhämtade sig helt efter symptomatisk behandling. Minskad absorption av gabapentin vid högre doser kan begränsa upptaget i samband med överdosering och därmed minimera överdosens toxicitet.

Överdoser av gabapentin, särskilt i kombination med andra CNS-deprimerande läkemedel, kan leda till koma.

Även om tidigare erfarenhet visar att gabapentin kan avlägsnas med hemodialys, är detta vanligen inte nödvändigt. Emellertid kan hemodialys vara indicerat hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

Oral letal dos av gabapentin fastställdes inte hos mus och råttor som fick doser upp till 8000 mg/kg. Tecken på akut toxicitet hos djur var ataxi, ansträngd andning, ptos, hypoaktivitet eller upphetsning.

## 5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga antiepileptika, ATC-kod: N03AX12

#### Verkningsmekanism

Gabapentin passerar snabbt över till hjärnan och förhindrar anfall i ett antal djurmodeller för epilepsi. Gabapentin har inte affinitet till vare sig GABAA- eller GABAB-receptorer och påverkar inte metabolismen av GABA. Det binder inte till receptorer för andra neurotransmittorer i hjärnan och interagerar inte med natriumkanaler. Gabapentin binder med hög affinitet till subenheten  $\alpha 2\delta$  (alfa-2-delta) hos spänningsstyrda kalciumkanaler och det föreslås att bindning till  $\alpha 2\delta$ -subenheten kan vara relaterad till gabapentins antiepileptiska effekt hos djur. Screening med en bred panel tyder inte på något annat mål för läkemedlet än  $\alpha 2\delta$ .

Evidens från flera prekliniska modeller visar att gabapentins farmakologiska aktivitet kan medieras via bindning till  $\alpha 2\delta$  genom en minskning av frisättningen av excitatoriska neurotransmittorer i områden av centrala nervsystemet. Sådan aktivitet kan ligga bakom gabapentins antiepileptiska effekt. Betydelsen av dessa olika funktioner hos gabapentin för den antiepileptiska effekten hos människan kvarstår att fastställa.

Gabapentin uppvisar också effekt i flera prekliniska djurmodeller för smärta. Specifik bindning av gabapentin till  $\alpha 2\delta$ -subenheten föreslås resultera i flera olika aktiviteter som kan ligga bakom den analgetiska effekten i djurmodeller. Gabapentins analgetiska aktivitet kan ske i ryggmärgen

liksom i högre hjärncentran genom interaktioner med nedåtstigande smärthämmande banor. Betydelsen av dessa prekliniska egenskaper för den kliniska verkan hos människan är okänd.

### Klinisk effekt och säkerhet

En klinisk studie av tillägsbehandling hos barn 3–12 år med partiella anfall visade en numerisk men inte statistiskt signifikant skillnad i responderfrekvensen ( $\geq 50\%$  förbättring) till fördel för gabapentin jämfört med placebo. Ytterligare post-hoc-analyser av svarsfrekvens per åldersgrupp visade inte någon statistisk signifikant effekt av ålder, varken som kontinuerlig eller dikotom variabel (åldersgrupp 3–5 och 6–12 år). Data från denna post-hoc-analys sammanfattas i tabellen nedan:

Respons ( $\geq 50\%$ förbättring) per behandling och ålder MITT*-population			
Ålderskategori	Placebo	Gabapentin	P-värde
< 6 år	4/21 (19,0 %)	4/17 (23,5 %)	0,7362
6 till 12 år	17/99 (17,2 %)	20/96 (20,8 %)	0,5144

\*Den modifierade intent-to-treat-populationen definierades som alla patienter som hade randomiserats till studieläkemedlet och som hade utvärderingsbara anfallsdagböcker under 28 dagar både vid baseline och under den dubbelblinda fasen.

## **5.2 Farmakokinetiska uppgifter**

### Absorption

Efter oral administrering uppnås maximal plasmakoncentration av gabapentin inom 2–3 timmar. Gabapentins biotillgänglighet (fraktion av absorberad dos) tenderar att minska med ökad dos. Den absoluta biotillgängligheten för en 300 mg kapsel är cirka 60 %. Samtidigt födointag, däribland fettrik mat, har ingen kliniskt signifikant påverkan på gabapentins farmakokinetik.

Gabapentins farmakokinetik påverkas inte av upprepad administrering. Trots att plasmakoncentrationen av gabapentin vanligen låg mellan 2  $\mu\text{g/ml}$  och 20  $\mu\text{g/ml}$  i kliniska studier, var dessa koncentrationer inte prediktiva för säkerhet och effekt. Parametrar över farmakokinetiken visas i tabell 3.

Tabell 3

Sammanfattning av genomsnittsvärden för farmakokinetiska parametrar (%CV, variationskoefficient) för gabapentin vid steady-state efter administrering var 8:e timme

Farmakokinetisk parameter	300 mg (N = 7)		400 mg (N = 14)		800 mg (N=14)	
	Medelvärde	%CV	Medelvärde	%CV	Medelvärde	%CV
$C_{max}$ (µg/ml)	4,02	(24)	5,74	(38)	8,71	(29)
$T_{max}$ (timmar)	2,7	(18)	2,1	(54)	1,6	(76)
$T_{1/2}$ (timmar)	5,2	(12)	10,8	(89)	10,6	(41)
AUC <sub>(0-8)</sub> µg•timme/ml	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
$A_e\%$ (%)	NA	NA	47,2	(25)	34,4	(37)

$C_{max}$ =Maximal plasmakoncentration vid steady-state

$T_{max}$ =Tid för  $C_{max}$

$T_{1/2}$ =Halveringstid i eliminationsfasen

AUC<sub>(0-8)</sub>=Ytan under plasmakoncentration/tid-kurvan vid steady-state från 0-8 timmar efter administrering

$A_e\%$ =Andel av dosen som utsöndras oförändrad i urin från 0–8 timmar efter administrering

NA=Ej tillgängligt (Not Available)

### Distribution

Gabapentin binds inte till plasmaproteiner och har en distributionsvolym på 57,7 liter. Hos patienter med epilepsi är koncentrationen av gabapentin i cerebrospinalvätskan cirka 20 % av motsvarande dalvärdeskoncentration i plasma vid steady-state. Gabapentin återfinns i bröstmjölken hos ammande kvinnor.

### Metabolism

Inget tyder på att gabapentin metaboliseras hos människa. Gabapentin inducerar inte hepatiska MFO ("mixed function oxidases") som ansvarar för läkemedelsmetabolism.

### Eliminering

Gabapentin utsöndras endast via njurarna i oförändrad form. Halveringstiden för gabapentin i eliminationsfasen är inte dosberoende och är i genomsnitt 5 till 7 timmar.

Plasmaclearance av gabapentin är nedsatt hos äldre patienter och hos patienter med nedsatt njurfunktion. Gabapentins utsöndringshastighet, plasmaclearance och njurclearance är direkt proportionella mot kreatininclearance.

Gabapentin avlägsnas från plasma via hemodialys. Dosjustering rekommenderas hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion eller som står på hemodialys (se avsnitt 4.2).

Gabapentins farmakokinetik hos barn bestämdes hos 50 friska försökspersoner i åldrarna 1 månad till 12 år. I allmänhet liknar plasmakoncentrationen av gabapentin hos barn över 5 år den som ses hos vuxna vid doser som baseras på mg/kg.

I en farmakokinetisk studie av 24 friska, pediatrika individer i åldrarna 1 till 48 månader observerades en ungefärlig 30 % lägre exponering (AUC), lägre  $C_{max}$  och högre clearance i förhållande till kroppsvikt, jämfört med tillgängliga rapporterade data för barn över 5 års ålder.

## Linjäritet/icke-linjäritet

Gabapentins biotillgänglighet (fraktion av absorberad dos) minskar med ökande dos, vilket visar på en icke-linjär farmakokinetik för de parametrar som inkluderar biotillgänglighet ( $F$ ), t.ex.  $A_e$  %,  $CL/F$ ,  $V_d/F$ . Eliminationsfarmakokinetiken (farmakokinetiska parametrar som inte inkluderar  $F$ , t.ex.  $CL_r$  och  $T_{1/2}$ ), beskrivs bäst som linjär farmakokinetik. Plasmakoncentrationen av gabapentin vid steady-state kan förutsägas av data från en enkeldos.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

### Karcinogenes

Gabapentin gavs under två år i fodret till mus i doserna 200 mg, 600 mg och 2000 mg/kg/ dag samt till råttor i doserna 250 mg, 1000 mg och 2000 mg/kg/dag. En statistiskt signifikant ökning av antalet fall av acinärcellstumörer i pankreas observerades endast hos hanrättor efter de högsta doserna. Den maximala plasmakoncentrationen av läkemedlet i råttor vid doser på 2000 mg/kg/dag är 10 gånger högre än plasmakoncentrationen hos människa som fått 3600 mg/dag. Acinärcellstumörerna i pankreas hos hanrättor är av låggradig malignitet. De påverkade inte överlevnaden, metastaserade inte och spreds inte till omgivande vävnader, utan liknade dem som sågs hos kontrollerna. Vilken betydelse dessa acinärcellstumörer i pankreas hos hanrättor har för den karcinogena risken för människa är inte klarlagd.

### Mutagenes

Gabapentin har inte visat någon gentoxisk potential. Det var inte mutagent *in vitro* i standardstudier med bakterieceller eller däggdjursceller. Gabapentin orsakade inte strukturella kromosomavvikelser hos däggdjursceller *in vitro* eller *in vivo*, och orsakade inte mikrokärnbildning i benmärgen hos hamster.

### Effekt på fertilitet

Inga ogynnsamma effekter på fertilitet eller reproduktion observerades hos råttor vid doser upp till 2000 mg/kg (cirka 5 gånger högre än den maximala dagliga dosen till människa, baserat på  $\text{mg}/\text{m}^2$  kroppsytan).

### Teratogenes

Gabapentin ökade inte antalet missbildningar, jämfört med kontroller, hos avkomman till mus, råttor eller kanin vid doser upp till 50, 30 respektive 25 gånger högre än dygnsdosen på 3600 mg till människa (4, 5 respektive 8 gånger dygnsdosen till människa, baserat på  $\text{mg}/\text{m}^2$ ).

Gabapentin orsakade fördröjd benbildning i skalle, ryggraden och i främre och bakre extremiteterna hos gnagare, vilket tyder på hämmad fostertillväxt. Dessa effekter uppträdde när dräktiga möss fick orala doser om 1000 mg eller 3000 mg/kg/dag under organogenesen och hos råttor som fick 2000 mg/kg före och under parning och under hela dräktigheten. Dessa doser är cirka 1–5 gånger högre än dosen 3600 mg till människa, baserat på  $\text{mg}/\text{m}^2$ .

Ingen påverkan har observerats hos dräktiga möss som fick 500 mg/kg/dag (cirka halva dygnsdosen jämfört med människa, baserat på  $\text{m}^2$ ).

Ökad förekomst av hydrouretär och/eller hydronefros har iakttagits hos råttor som fått 2000 mg/kg/dag i en studie av fertilitet och allmän reproduktion, 1500 mg/kg/dag i en teratologisk studie samt 500 mg, 1000 mg och 2000 mg/kg/dag i en perinatal och postnatal studie. Betydelsen av dessa fynd är inte känd, men de har associerats med fördröjd utveckling. Dessa doser är också cirka 1–5 gånger högre än dosen 3600 mg till människa, baserat på mg/m<sup>2</sup>.

I en teratologisk studie på kanin sågs ökad förekomst av postimplantationsförlust hos dräktiga kaniner som gavs 60 mg, 300 mg och 1500 mg/kg/dag vid organogenes. Dessa doser var cirka 0,3 till 8 gånger högre än dygnsdosen 3600 mg till människa, baserat på mg/m<sup>2</sup>. Säkerhetsmarginalerna är otillräckliga för att kunna utesluta risken för dessa effekter hos människa.

## **6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Gabapentin 300 mg hårda kapslar:

Kapselns innehåll:

laktos

Majsstärkelse

Talk

Skal:

Titandioxid (E171)

Gul järnoxid (E172)

Gelatin

Gabapentin 400 mg hårda kapslar:

Kapselns innehåll:

laktos

Majsstärkelse

Talk

Skal:

Titandioxid (E171)

Gul järnoxid (E172)

Röd järnoxid (E172)

Gelatin

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

PVC/Aluminiumblister: 2 år

HDPE-burk: 3 år

Hållbarhet i öppnad HDPE-burk: 12 veckor



#### **6.4 Särskilda förvarings anvisningar**

Förvaras vid högst 25°C.

HDPE-burk: Tillslut förpackningen väl.

PVC/Aluminiumblister: Förvaras i originalförpackningen.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC/Aluminiumblister eller HDPE-burk med PP-lock. Tätningen i locket är gjord av polystyren, på ena sidan täckt av ett tryckkänsligt självhäftande lager av EvaWax.

##### Förpackningsstorlekar:

Blister:

10, 20, 30, 50, 90, 100, 200 (2 x100), 250 hårda kapslar

Sjukhusförpackningar: 500 (5x100), 1000 (10x100) hårda kapslar

Endosförpackningar: 20x1, 60x1, 100x1 hårda kapslar

Burkar:

50, 100, 250 hårda kapslar

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

### **7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Actavis Group PTC ehf.

Dalshraun 1

220 Hafnarfjörður

Island

### **8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

300 mg: 19287

400 mg: 19288

### **9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 7.3.2005

Datum för den senaste förnyelsen: 22.7.2009

### **10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

16.5.2023