

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gabrion 600 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Gabrion 800 mg tabletti, kalvopäällysteinen

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 600 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 600 mg gabapentiinia.

Yksi 800 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 800 mg gabapentiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

600 mg: Valkoinen, kalvopäällysteinen, soikea, kaksoiskupera tabletti, jossa toisella puolella kohokuvio ”600”. Tabletin koko 18,5 × 8,8 mm.

800 mg: Valkoinen, kalvopäällysteinen, soikea, kaksoiskupera tabletti, jossa toisella puolella kohokuvio ”800”. Tabletin koko 20,5 × 10,0 mm.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

##### Epilepsia

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

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

##### Perifeerisen neuropaattisen kivun hoito

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 vuorokausiannos oli 900–3 600 mg. Hoidon voi aloittaa suurentamalla annosta taulukossa 1 esitetyllä tavalla tai antamalla ensimmäisenä päivänä 300 mg x 3/vrk. Tämän jälkeen annosta voi suurentaa potilaan yksilöllisen vasteen ja sietokyvyn mukaan 300 mg/vrk:n kerta-annoksin 2–3 päivän välein, kunnes saavutetaan enimmäisannos, 3 600 mg/vrk. Yksittäistapauksissa gabapentiinin annostuksen 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 annosta 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 gabapentiinin annostuksen 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 diabeetisessä 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 pitää 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 on suurennettava tavallista hitaammin joko käyttämällä pienempää lääkevahvuutta tai pidentämällä annoksen suurentamisväliä.

### *Iäkkäät (yli 65-vuotiaat)*

Iäkkään potilaan 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 vajaatoimintapotilaille voidaan käyttää 100 mg:n gabapentiinikapseleita annostussuosituksen noudattamiseksi.

Taulukko 2	
GABAPENTIININ ANNOSTUS 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> 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).

#### *Hemodialyysipotilaat*

Hemodialyysihoitoa saavalle anuriapotilaalle, joka ei ole aiemmin saanut gabapentiinia, suositellaan kyllästysannosta 300–400 mg ja sitten 200–300 mg gabapentiinia jokaisen 4 tunnin hemodialyysin jälkeen. Päivinä, joina dialyysihoitoa ei anneta, potilaalle ei tule antaa gabapentiinia.

Hemodialyysihoitoa 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. Tabletti on nieltävä kokonaisena riittävän nesteen (esim. vesilasillisen) kera.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

#### Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)

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

On tärkeää huomioida, että potilaalla saattaa esiintyä yliherkkyyden varhaisia oireita, kuten kuumetta tai lymfadenopatiaa, vaikka ihottumaa ei olisikaan havaittavissa. Jos tällaisia oireita ja löydöksiä esiintyy, potilas on heti tutkittava. Gabapentiinihoito on lopetettava, jos oireille tai löydöksille ei voida todeta muuta syytä.

#### Anafylaksia

Gabapentiini voi aiheuttaa anafylaksian. Raportoiduissa tapauksissa oireita ja merkkejä ovat olleet muun muassa hengitysvaikeudet, huulien, kurkun ja kielen turvotus sekä ensihoitoa vaativa hypotensio. Potilaita on neuvottava lopettamaan gabapentiinin käyttö ja hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon, jos heillä ilmenee anafylaksian oireita tai merkkejä (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 mekanismeja ei tunneta, eivätkä saatavilla olevat tiedot poissulje mahdollisuutta, että gabapentiini suurentaisi riskiä.

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

#### Akuutti haimatulehdus

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

#### Epileptiset kohtaukset

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

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

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 epilepsiakohtauksissa, kuten poissaolo-kohtauksissa, ja joillakin potilailla se voi pahentaa tällaisia epilepsiakohtauksia. Siksi varovaisuutta on noudatettava gabapentiinin käytössä potilaille, joilla on monimuotoisia epilepsiakohtauksia, myös poissaolo-kohtauksia.

#### Heitehuimaus, uneliaisuus, tajunnanmenetys, sekavuus ja henkisen suorituskyvyn heikkeneminen

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

#### Samanaikainen käyttö opioidien kanssa

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

#### Hengityslama

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

#### Iäkkäät (yli 65-vuotiaat)

Gabapentiinia ei ole tutkittu järjestelmällisesti vähintään 65-vuotiailla potilailla. 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 lapsen ja nuoren oppimiseen, älylliseen toimintaan ja kehitykseen ei ole tutkittu riittävästi. Pitkäaikaishoidon hyötyjä on siis punnittava tällaisesta hoidosta mahdollisesti koituvia riskejä vasten.

### Lääkkeen väärinkäyttö ja lääkeriippuvuus

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

### Laboratoriotutkimukset

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

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

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

Tutkimuksessa, jossa 12 terveelle tutkimushenkilölle annettiin 60 mg morfiinia depotkapseleina 2 tuntia ennen 600 mg:n gabapentiinikapselia, gabapentiinin keskimääräinen AUC-arvo suureni 44 % verrattuna ilman morfiinia annettuun gabapentiiniin. Siksi samanaikaisesti opioidihoitoa tarvitsevia potilaita on seurattava tarkoin keskushermoston suppressioon viittaavien merkkien (esim. uneliaisuuden, sedaation ja hengityslaman) varalta, ja gabapentiini- tai opioidiannosta on pienennettävä asianmukaisesti.

Gabapentiinin ja fenobarbitaalin, fenytoiinin, valproaattihapon tai karbamatsepiinin välillä ei ole havaittu yhteisvaikutuksia.

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 ja magnesiumia sisältävien antasidien nauttiminen pienentää gabapentiinin biologista hyötyosuutta jopa 24 %. Gabapentiini suositellaan otettavaksi aikaisintaan kaksi tuntia antasidin jälkeen.

Probenesidi ei vaikuta gabapentiinin erittymiseen munuaisteitse.

Samanaikainen gabapentiinin ja simetidiinin anto vähentää hieman gabapentiinin erittymistä munuaisteitse, mutta tällä ei odoteta olevan kliinistä merkitystä.

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

### Raskaus

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

Raskauden aikana käytetty epilepsialääke 2–3-kertaistaa lapsen synnynnäisten epämuodostumien riskin. Useimmiten ilmoitetut synnynnäiset epämuodostumat ovat huulihalkio, kardiovaskulaariset epämuodostumat ja hermostoputken defektit. Synnynnäisten epämuodostumien riski saattaa olla suurempi useita eri epilepsialääkkeitä sisältävässä hoidossa kuin monoterapiassa; siksi on tärkeää käyttää monoterapiaa, aina

kun se on mahdollista. Naispotilas, joka todennäköisesti tulee raskaaksi tai on hedelmällisessä iässä tarvitsee erikoislääkärin neuvontaa. Raskautta suunnittelevan naispotilaan epilepsiahoidon tarve on uudelleenarvioitava. Epilepsialääkitystä ei saa lopettaa yhtäkkiä, koska tämä voi johtaa epilepsiakohtauksiin, joilla voi olla vakavia seurauksia 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**

Ei ole olemassa riittävästi tietoa gabapentiinin käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeissa on havaittu 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 synnynnäisten epämuodostumien riskiä, ei voida tehdä epilepsian oman luonteen vuoksi ja koska kaikissa ilmoitetuissa raskauksissa äiti on käyttänyt myös muita epilepsialääkevalmisteita.

### Imetys

Gabapentiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Varovaisuutta on noudatettava gabapentiinin käytössä imettävälle äidille, koska vaikutusta rintaruokittuun lapseen ei tunneta. Gabapentiinia saa käyttää imettäville äideille vain, jos hyödyt ovat selkeästi 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 tokkuraisuutta, 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 pitää erityisesti paikkansa hoidon aloittamisen yhteydessä ja annoksen suurentamisen jälkeen.

## **4.8 Haittavaikutukset**

Epilepsiaa (lisälääkehoito ja monoterapia) ja neuropaattista kipua koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset on esitetty alla. Haittavaikutukset, joiden yleisyysluokka kliinisissä tutkimuksissa vaihteli, on ilmoitettu suurimman esiintymistiheyden mukaan.

Myyntiluvan saamisen jälkeen ilmoitetut muut reaktiot on merkitty taulukkoon esiintymistiheydeltään tuntemattomina (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin) ja kursivoituina.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleiset (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Yleiset (<math>\geq 1/100</math>, &lt; <math>1/10</math>)</b>	<b>Melko harvinaiset (<math>\geq 1/1\ 000</math>, &lt; <math>1/100</math>)</b>	<b>Harvinaiset (<math>\geq 1/10\ 000</math>, &lt; <math>1/1\ 000</math>)</b>	<b>Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)</b>
<b>Infektiot</b>	Virusinfektio	Keuhkokuume, hengitystieinfektio, virtsatieinfektio, infektio, välikorvatulehdus			
<b>Veri ja imukudos</b>		Leukopenia			<i>Trombosytopenia</i>
<b>Immuunijärjestelmä</b>			Allergiset reaktiot (esim. nokkosihottuma)		<i>Yliherkkyysoireyhtymä (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 ravitsemus</b>		Ruokahaluttomuus, ruokahalun lisääntyminen	Hyperglykemia (esiintyy yleisimmin diabetesta sairastavilla potilailla)	Hypoglykemia (esiintyy yleisimmin diabetesta sairastavilla potilailla)	<i>Hyponatremia</i>
<b>Psyykkiset häiriöt</b>		Vihamielisyyden, sekavuuden ja tunne-elämän epävakauden, masennuksen, ahdistuneisuuden, hermostuneisuuden, ajattelun poikkeavuuden	Agitaatio		<i>Aistiharhat</i>

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleiset (≥ 1/10)</b>	<b>Yleiset (≥ 1/100, &lt; 1/10)</b>	<b>Melko harvinaiset (≥ 1/1 000, &lt; 1/100)</b>	<b>Harvinaiset (≥ 1/10 000, &lt; 1/1 000)</b>	<b>Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)</b>
<b>Hermosto</b>	Uneliaisuus, heitehuimaus, ataksia	Kouristukset, hyperkinesia, dysartria, muistinmenetys, vapina, unettomuus, päänsärky, tuntohäiriöt, kuten parestesia, hypestesia, koordinaatiovaik eudet, silmävärve, refleksien voimistuminen, heikkeneminen tai puuttuminen	Hypokinesia, henkisen suorituskyvyn heikkeneminen	Tajunnanmenety s	<i>Muut liikehäiriöt (esim. koreoatetoosi, dyskinesia, dystonia)</i>
<b>Silmät</b>		Näkökyvyn häiriöt, kuten heikkonäköisyys , kaksoiskuvat			
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>		Kiertohuimaus			<i>Korvien soiminen</i>
<b>Sydän</b>			Sydämentykytys		
<b>Verisuonisto</b>		Kohonnut verenpaine, vasodilataatio			
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>		Hengenahdistus, keuhkoputkitule hdus, nielutulehdus, yskä, riniitti		Hengityslama	
<b>Ruoansulatusel imistö</b>		Oksentelu, pahoinvointi, hammaspoikkeaa vuudet, ientulehdus, ripuli, vatsakipu, ruoansulatushäir iöt, ummetus, suun tai kurkun kuivuminen, ilmavaivat	Dysfagia		<i>Haimatulehdus</i>
<b>Maksa ja sappi</b>					<i>Maksatulehdus, keltaisuus</i>



<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleiset (≥ 1/10)</b>	<b>Yleiset (≥ 1/100, &lt; 1/10)</b>	<b>Melko harvinaiset (≥ 1/1 000, &lt; 1/100)</b>	<b>Harvinaiset (≥ 1/10 000, &lt; 1/1 000)</b>	<b>Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)</b>
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>		Kasvoturvotus, purppura, jota kuvailtaan useimmiten fyysisestä traumasta johtuvaksi mustelmoinniksi , ihottuma, kutina, akne			<i>Stevens- Johnsonin oireyhtymä, angioedeema, erythema multiforme, hiustenlähtö, yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)(ks. kohta 4.4)</i>
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>		Nivelkipu, lihaskipu, selkäkipu, lihasten nykiminen			<i>Rabdomyolyyysi, myoklonus</i>
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>					<i>Akuutti munuaisten vajaatoiminta, virtsanpidätysky- vyttömyys</i>
<b>Sukupuolielime- t ja rinnat</b>		Impotenssi			<i>Rintojen hypertrofia, gynekomastia, seksuaalinen toimintahäiriö (mukaan lukien libidon muutokset, ejakulaatiohäiri- öt ja anorgasmia)</i>
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Väsymys, kuume	Ääreisturvotus, epänormaali kävely, voimattomuus, kipu, sairaudentunne, vilustumisenkal- taiset oireet	Yleistynyt turvotus		<i>Vieroitusoireet (lähinnä ahdistuneisuus, unettomuus, pahoinvointi, kivut, hikoilu), rintakipu. Selittämättömiä äkkikuolemia on ilmoitettu tapauksissa, joissa syy- yhteyttä gabapentiinihoit- oon ei ole vahvistettu</i>

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset (≥ 1/10)	Yleiset (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinaiset (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinaiset (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Tutkimukset		Valkosolujen väheneminen, painonnousu	Maksan toimintakokeide n (ASAT, ALAT, bilirubiini) arvojen suureneminen		<i>Veren kreatiinifosfokin aasiarvojen suureneminen</i>
Vammat ja myrkytykset		Tapaturma, murtuma, nirhauma	Kaatuminen		

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

Potilailla, jotka saavat hemodialyysihoidon loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminnan vuoksi, on ilmoitettu myopatiaa ja siihen liittyneitä kohonneita kreatiinikinaasiarvoja.

#### Pediatriset potilaat

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä 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

Henkeä uhkaavaa akuuttia toksisuutta ei ole havaittu edes 49 gramman gabapentiinin yliannoksilla. Yliannostuksen oireita ovat olleet heitehuimaus, kaksoiskuvat, puheen sammallus, tokkuraisuus, tajunnanmenetykset, 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.

Liian suuret gabapentiiniannokset, erityisesti yhdessä muiden keskushermoston toimintaa vaimentavien lääkkeiden kanssa, voivat johtaa tajuttomuuteen.

Vaikka gabapentiini voidaan poistaa elimistöstä hemodialyysillä, aiempien kokemusten perusteella se ei tavallisesti ole tarpeen. Hemodialyysi voi kuitenkin olla aiheellinen, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta.

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: Epilepsialääkkeet, muut epilepsialääkkeet, ATC-koodi: N03AX12

#### Vaikutusmekanismi

Gabapentiini kulkeutuu helposti aivoihin ja estää epilepsia-kohtauksia useassa epilepsian eläinmallissa. Gabapentiinillä ei ole affiniteettiä GABA<sub>A</sub>- eikä GABA<sub>B</sub>-reseptoreihin, eikä se myöskään muuta GABA<sub>A</sub> metaboliaa. Se ei sitoudu aivojen muihin välittäjäainereseptoreihin, eikä se ole vuorovaikutuksessa natriumkanavien kanssa. Gabapentiini sitoutuu voimakkaasti jänniteherkkien kalsiumkanavien  $\alpha_2\delta$  (alfa<sub>2</sub>-delta) -alaysikköön. On ehdotettu, että gabapentiinin eläinten epilepsia-kohtauksia estävä vaikutus saattaa perustua 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 epilepsia-kohtauksia estävän toiminnan taustalla. Ihmisellä näiden gabapentiinin vaikutusten merkitys antikonvulsivisten vaikutusten kannalta on vahvistamatta.

Gabapentiinin teho on osoitettu myös useissa prekliinisissä kivun eläinmalleissa. On ehdotettu, että gabapentiinin sitoutuminen  $\alpha_2\delta$ -alaysikköön johtaa 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 epilepsia-kohtauksia: lumelääkkeeseen verrattuna gabapentiini lisäsi lukumääräisesti mutta ei tilastollisesti merkitsevästi niiden potilaiden määrää, joilla saavutettiin vähintään 50-prosenttinen vaste. Ikäryhmittäin tehdyssä hoitovasteen *post hoc* -lisäanalyysissä iällä ei todettu tilastollisesti merkitsevää vaikutusta sen paremmin jatkuvana kuin kaksiarvoisenakaan muuttujana (ikäryhmät 3–5 v ja 6–12 v). Alla olevassa taulukossa esitetään yhteenveto *post hoc* -lisäanalyysin tuloksista.

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 kaksoissokkovaiheesta.

### 5.2 Farmakokinetiikka

#### Imeytyminen

Suun kautta annossa 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 %. Samanaikainen 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 mikrog/ml, tällaiset pitoisuudet eivät ennustaneet turvallisuutta eivätkä tehoa. Taulukossa 3 on esitetty farmakokineettiset parametrit.

Taulukko 3						
YHTEENVETO GABAPENTIININ KESKIMÄÄRÄISISTÄ (%CV) VAKAAN TILAN FARMAKOKINEETTISISTÄ PARAMETREISTA 8 TUNNIN VÄLEIN TAPAHTUVASSA HOIDOSSA						
Farmakokineettinen parametri	300 mg (N = 7)		400 mg (N = 14)		800 mg (N = 14)	
	Keski-arvo	%CV	Keski-arvo	%CV	Keski-arvo	%CV
$C_{max}$ (mikrog /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) (mikrog •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 = Not available, ei saatavilla

#### Jakautuminen

Gabapentiini ei sitoudu plasman proteiineihin, ja sen jakautumistilavuus on 57,7 litraa. Gabapentiinin pitoisuus aivo-selkäydinnesteessä on epilepsiaa sairastavilla noin 20 % vastaavista vakaan tilan pienimmistä pitoisuuksista plasmassa. Gabapentiini kulkeutuu imettävän naisen rintamaitoon.

#### Biotransformaatio

Gabapentiinin metaboliasta ihmisessä ei ole näyttöä. Gabapentiini ei indusoi maksassa lääkemetaболиasta vastaavia mixed-function oksidaasientsyymejä.

#### Eliminaatio

Gabapentiini eliminoituu muuttumattomana yksinomaan munuaisteitse. Gabapentiinin eliminaation puoliintumisaika on annoksesta riippumaton ja keskimäärin 5–7 tuntia.

Plasman gabapentiinipuhdistuma 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).

#### Pediatriset potilaat

Gabapentiinin farmakokinetiikkaa lapsilla on selvitetty 50 terveellä tutkimushenkilöllä, joiden ikä vaihteli 1 kuukaudesta 12 vuoteen. Plasman gabapentiinipitoisuudet ovat yli 5-vuotiailla, mg/kg-pohjalta hoidetuilla lapsilla yleensä samansuuruisia kuin aikuisilla. 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 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, Vd. Eliminaatiovaiheen farmakokinetiikka (farmakokineettiset parametrit, joihin F ei sisälly, kuten CLr ja  $t_{1/2}$ ) on lineaarinen. Plasman gabapentiinipitoisuudet vakaassa tilassa ovat ennustettavissa kerta-annokseen perustuvista tutkimustuloksista.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

#### Karsinogeenisuus

Gabapentiinia on annettu 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. Haiman asinoosisolukasvainten ilmaantuvuuden havaittiin lisääntyvän tilastollisesti merkitsevästi vain suurimman annoksen saaneilla urosrotilla. Rotilla (annos 2 000 mg/kg/vrk) mitatut gabapentiinin enimmäispitoisuudet plasmassa olivat 10 kertaa suurempia kuin pitoisuudet, joita ihmisellä on mitattu annoksella 3 600 mg/vrk. Urosrotilla todetut haiman asinoosisolukasvaimet olivat maligniteetiltaan matala-asteisia, eivät vaikuttaneet eloonjääneisyyteen, eivät metastasoituneet eivätkä invasoituneet ympäröivään kudokseen. Kasvaimet olivat samankaltaisia kuin samanaikaisen vertailuryhmän rotilla. Näiden urosrotilla esiintyneiden haiman asinoosisolukasvainten merkitys suhteessa ihmisen karsinogeenisuusriskiin on epäselvä.

#### Mutageenisuus

Gabapentiinilla ei ole osoitettu geenitoksisuutta. Se ei ollut mutageeninen bakteeri- ja nisäkässoluilla tehdyissä *in vitro* -vakiokokeissa. Se ei aiheuttanut kromosomirakenteen poikkeavuuksia nisäkässoluissa *in vitro* tai *in vivo* eikä myöskään mikrotumamuodostusta hamstereiden luuytimessä.

#### Hedelmällisyyden heikkeneminen

Rotilla ei havaittu hedelmällisyyteen eikä lisääntymiseen kohdistuvia haittavaikutuksia, kun annos oli enintään 2 000 mg/kg (noin 5 kertaa suurempi kuin ihon pinta-alan  $\text{mg}/\text{m}^2$ -pohjalta laskettu ihmisen enimmäisvuorokausiannos).

#### Teratogeenisuus

Verrokkeihin verrattuna gabapentiini ei lisännyt epämuodostumien ilmaantuvuutta poikasilla, joiden emoille tiineyden aikana annetut gabapentiiniannokset olivat enintään 50 (hiiri), 30 (rotta) ja 25 (kani) kertaa suurempia kuin ihmisen 3 600 mg:n vuorokausiannos (4, 5 ja 8 kertaa suurempia kuin  $\text{mg}/\text{m}^2$ -pohjalta laskettu ihmisen vuorokausiannos).

Gabapentiini hidasti kallon, selkärangan ja etu- sekä takaraajojen luutumista jyrksijöillä, mikä viittaa sikiön kasvun viivästymiseen. Tällaisia vaikutuksia ilmeni, kun tiineille hiirille annettiin 1 000 tai 3 000 mg/kg/vrk suun kautta organogeneesin aikana ja rotille 2 000 mg/kg ennen parittelua, parittelukauden aikana ja koko tiineyden ajan. Nämä annokset ovat noin 1–5 kertaa suurempia kuin ihmiselle  $\text{mg}/\text{m}^2$ -pohjalta laskettu 3 600 mg:n vuorokausiannos.

Tiineillä hiirillä ei havaittu mitään vaikutuksia annoksella 500 mg/kg/vrk (noin  $\frac{1}{2}$  ihmiselle  $\text{mg}/\text{m}^2$ -pohjalta lasketusta vuorokausiannoksesta).

Rotilla havaittiin virtsanjohtimen nestelaajentuman ja/tai vesimunuaisen ilmaantuvuuden lisääntymistä hedelmällisyyttä ja yleistä lisääntymiskykyä selvittäneessä tutkimuksessa annoksella 2 000 mg/kg/vrk; teratologisessa tutkimuksessa annoksella 1 500 mg/kg/vrk ja peri- ja postnataalisessa tutkimuksessa annoksilla 500, 1 000 ja 2 000 mg/kg/vrk. Näiden löydösten merkitystä ei tunneta, mutta niihin on yhdistetty kehityksen viivästyminen. Tällaiset annokset ovat myös noin 1–5 kertaa suurempia kuin ihmiselle  $\text{mg}/\text{m}^2$ -pohjalta laskettu 3 600 mg:n vuorokausiannos.

Kaneilla tehdyssä teratologisessa tutkimuksessa sikiömenetysten ilmaantuvuus implantaation jälkeen lisääntyi, kun kaniemoille organogeneesin aikana annettu vuorokausiannos oli 60, 300 ja 1 500 mg/kg. Nämä annokset ovat noin ¼–8 kertaa suurempia kuin ihmiselle mg/m<sup>2</sup>-pohjalta laskettu 3 600 mg:n vuorokausiannos.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tablettiydin:

Poloksameeri tyyppi 407

Kopovidoni

Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)

Hydrogenoitu kasviöljy

Talkki

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

#### Kalvopäällyste:

Polyvinyylialkoholi

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli (3350)

Talkki

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

18 kuukautta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

PVC/PE/PVDC/alumiini -läpipainopakkaus.

600 mg: 30, 60 ja 100 tablettia.

800 mg: 30, 60 ja 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Corporation

Orionintie 1

02200 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

600 mg: 28416

800 mg: 28417

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18.3.2011

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18.3.2016

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

12.8.2020

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Gabrion 600 mg filmdragerad tablett

Gabrion 800 mg filmdragerad tablett

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En 600 mg filmdragerad tablett innehåller 600 mg gabapentin.

En 800 mg filmdragerad tablett innehåller 800 mg gabapentin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett, filmdragerad

600 mg: Vit, oval, bikonvex filmdragerad tablett med reliefen ”600” på ena sidan. Tablettens storlek 18,5 x 8,8 mm.

800 mg: Vit, oval, bikonvex filmdragerad tablett med reliefen ”800” på ena sidan. Tablettens storlek 20,5 x 10,0 mm.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

##### Epilepsi

Gabapentin är avsett för vuxna och minst 6-åriga barn som tilläggsbehandling för epilepsianfall med fokal start (partiella anfall) med eller utan sekundär generalisering (se avsnitt 5.1).

Gabapentin är avsett för vuxna och minst 12-åriga unga som monoterapi för epilepsianfall med fokal start (partiella anfall) med eller utan sekundär generalisering.

##### Behandling av perifer neuropatisk smärta

Gabapentin är avsett för behandling av perifer neuropatisk smärta, såsom smärtsam diabetisk neuropati och postherpetisk neuralgi, hos vuxna.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

Tabell 1 innehåller anvisningar för dosökning för alla indikationer, som rekommenderas för vuxna och minst 12-åriga unga. Doseringsanvisningarna för under 12-åriga barn anges senare i detta avsnitt under en skild underrubrik.

Tabell 1		
DOSERINGSDIAGRAM – DOSÖKNING I BÖRJAN AV BEHANDLINGEN		
Dag 1	Dag 2	Dag 3
300 mg en gång per dygn	300 mg två gånger per dygn	300 mg tre gånger per dygn



## **Avslutande av gabapentinbehandling**

Om gabapentinbehandlingen måste avslutas, rekommenderas det enligt gällande klinisk praxis att göra det gradvis under minst en vecka, oberoende av indikationen.

## **Epilepsi**

Epilepsi kräver vanligtvis långtidsbehandling. Den behandlande läkaren bestämmer doseringen baserat på patientens individuella tolerans och läkemedlets effekt.

### *Vuxna och unga*

I kliniska undersökningar var den effektiva dygnsdosen 900–3 600 mg. Behandlingen kan inledas genom att öka dosen i enlighet med tabell 1 eller genom att ge 300 mg x 3/dygn på den första dagen. Därefter kan dosen i enlighet med patientens individuella svar och tolerans höjas med 300 mg/dygn i engångsdoser med 2–3 dagars mellanrum, tills den maximala dosen på 3 600 mg/dygn uppnås. I enstaka fall måste höjningen av gabapentindoseringen eventuellt göras långsammare. Det tar minst en vecka att uppnå en dygnsdos på 1 800 mg, sammanlagt två veckor för en dygnsdos på 2 400 mg och sammanlagt tre veckor för en dygnsdos på 3 600 mg. I öppna kliniska långtidsstudier har dygnsdoser upp till 4 800 mg varit väl tolererade. Den totala dygnsdosen ska delas upp i tre engångsdoser, vars doseringsintervall får vara högst 12 timmar för att bibehålla kontroll över anfallen.

### *Minst 6-åriga barn*

Startdosen är 10–15 mg/kg/dygn, och en effektiv dos uppnås genom att höja dosen i ca tre dagar. En effektiv gabapentindos för minst 6-åriga barn är 25–35 mg/kg/dygn. I en klinisk långtidsstudie har även en dos på 50 mg/kg/dygn varit väl tolererad. Den totala dygnsdosen ska delas upp i tre engångsdoser, vars doseringsintervall får vara högst 12 timmar.

Plasmakoncentrationerna av gabapentin behöver inte följas för att optimera gabapentinbehandlingen. Gabapentin kan också användas i kombination med andra epilepsiläkemedel utan oro att plasmakoncentrationen av gabapentin eller serumkoncentrationen av andra epilepsiläkemedel förändras.

## **Perifer neuropatisk smärta**

### *Vuxna*

Behandlingen kan inledas genom att höja dosen i enlighet med anvisningarna i tabell 1. Alternativt kan en startdos på 900 mg/dygn ges, uppdelad i tre lika stora doser. Därefter kan dosen höjas med 300 mg/dygn i engångsdoser med 2–3 dagars mellanrum, i enlighet med patientens individuella svar och tolerans, tills den maximala dosen på 3 600 mg/dygn uppnås. I enstaka fall måste höjningen av gabapentindoseringen eventuellt göras långsammare. Det tar minst en vecka att uppnå en dygnsdos på 1 800 mg, sammanlagt två veckor för en dygnsdos på 2 400 mg och sammanlagt tre veckor för en dygnsdos på 3 600 mg.

Säkerheten och effekten av gabapentinbehandling vid perifer neuropatisk smärta, såsom smärtsam diabetisk neuropati och postherpetisk neuralgi, har endast utretts i kliniska studier för behandling som varade högst 5 månader. Om patienten behöver över 5 månaders behandling för perifer neuropatisk smärta, ska den behandlande läkaren utvärdera patientens kliniska tillstånd och fastställa behovet för fortsatt behandling.

## **Anvisning för alla indikationer**

Om patientens allmänna hälsotillstånd är svagt (t.ex. låg kroppsvikt, tillstånd efter organtransplantation, eller dylikt), ska dosen höjas långsammare än vanligt, antingen genom att använda en lägre läkemedelsstyrka eller genom att förlänga intervallet mellan doshöjningarna.

### *Äldre patienter (över 65-åringar)*

Dosen måste eventuellt ändras för äldre patienter, eftersom njurfunktionen försvagas med åldern (se tabell 2). Hos äldre patienter kan det förekomma sömnhet, perifer svullnad och kraftlöshet oftare än hos yngre patienter.

### Njursviktpatienter

Dosändring rekommenderas för patienter, vars njurfunktion är försvagad i enlighet med tabell 2 och/eller som får hemodialysbehandling. Hos njursviktpatienter kan man använda 100 mg gabapentinkapslar för att följa dosrekommendationerna.

Tabell 2	
DOSERING AV GABAPENTIN HOS VUXNA I ENLIGHET MED NJURFUNKTION	
Kreatininclearance (ml/min)	Total dygnsdos <sup>a</sup> (mg/dygn)
≥ 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> Den totala dygnsdosen administreras i tre separata doser. En mindre dosering ska användas hos patienter, vars njurfunktion är försvagad (kreatininclearance < 79 ml/min).

<sup>b</sup> Administreras som en dos på 300 mg varannan dag.

<sup>c</sup> Patienter, vars kreatininclearance är < 15 ml/min: dygnsdosen ska sänkas i förhållande till kreatininclearance (om patientens kreatininclearance är t.ex. 7,5 ml/min, administreras hälften av en dygnsdos som skulle ges till en patient, vars kreatininclearance är 15 ml/min).

### Hemodialyspatienter

För anuripatienter som får hemodialysbehandling och inte tidigare har fått gabapentin, rekommenderas en laddningsdos på 300–400 mg och därefter 200–300 mg gabapentin efter varje hemodialys på 4 timmar. Gabapentin ska inte ges till patienten på de dagar som patienten inte får dialysbehandling.

Vid gabapentinbehandlingen av njursviktpatienter som får hemodialysbehandling ska underhållsdosen baseras på dosrekommendationerna i tabell 2. Utöver underhållsdosen rekommenderas en tilläggsdos på 200–300 mg efter varje hemodialysbehandling på 4 timmar.

### Administreringsätt

Oralt.

Gabapentin kan intas antingen med eller utan föda. Tabletten ska sväljas hel med en 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

#### Läkemedelsreaktion med allmänna symptom och eosinofili (DRESS)

Allvarliga, livshotande systemiska överkänslighetsreaktioner, såsom läkemedelsreaktion med systemiska symptom och eosinofili (DRESS), har rapporterats hos patienter som använder epilepsiläkemedel, även gabapentin (se avsnitt 4.8).

Det är viktigt att beakta att det kan uppträda tidiga överkänslighetssymptom hos patienten, såsom feber eller lymfadenopati, även utan synliga utslag. Om dessa symptom och fynd uppträder, ska patienten undersökas genast. Gabapentinbehandlingen ska avslutas, om ingen annan orsak kan finnas för symptomen eller fynden.

#### Anafylaxi

Gabapentin kan orsaka anafylaxi. Symptom och tecken i rapporterade fall har bl.a. varit andningssvårigheter, svullnad av läppar, hals och tunga samt hypotension som kräver akutsjukvård. Patienter ska uppmanas att avbryta användningen av gabapentin och omedelbart söka läkarvård om de har symptom eller tecken på anafylaxi (se avsnitt 4.8).

### Självd destruktiva tankar och beteende

Självd destruktiva tankar och beteende har rapporterats hos patienter som behandlats för varierande indikationer med epilepsiläkemedel. En metaanalys av placebokontrollerade och randomiserade studier av epilepsiläkemedel visade också en något förhöjd risk för självd destruktiva tankar och beteende. Mekanismen bakom denna risk är okänd, och den tillgängliga informationen utesluter inte att gabapentin skulle höja risken.

Därför bör patienter övervakas för tecken på självd destruktiva tankar eller beteende och lämplig behandling övervägas. Patienter (och deras närstående) ska rådges att kontakta läkare om tecken på självd destruktiva tankar eller beteende uppträder.

### Akut pankreatit

Om patienten under gabapentinbehandlingen utvecklar akut pankreatit, ska avslutning av gabapentinbehandlingen övervägas (se avsnitt 4.8).

### Epileptiska anfall

Trots att det inte finns bevis på rebound-anfall som skulle orsakas av avslutad gabapentinbehandling, kan plötsligt avslutande av en antikonvulsiv medicinering hos en epilepsipatient leda till utveckling av *status epilepticus* (se avsnitt 4.2).

Såsom vid användning av andra epilepsiläkemedel, kan det hos vissa patienter som får gabapentin uppträda frekventare och nya typer av epilepsianfall.

Såsom vid användning av andra epilepsiläkemedel, är försöken att övergå till monoterapi med gabapentin genom att avsluta användningen av andra epilepsiläkemedel hos patienter utan behandlingssvar, som använder flera än ett epilepsiläkemedel, ofta misslyckade.

Gabapentin anses inte vara effektivt mot primära generaliserade epilepsianfall, såsom vid sinnesfrånvaro, och hos vissa patienter kan det förvärra denna typ av epilepsianfall. Därför ska försiktighet iakttas vid användningen av gabapentin hos patienter med varierande typer av epilepsianfall, även sinnesfrånvaro.

### Vertigo, sömnhighet, medvetandeförlust, förvirring och försvagad mental prestationsförmåga

Gabapentinbehandling har associerats med vertigo och sömnhighet, vilka kan öka förekomsten av skador (omkullfallande) bland äldre patienter. Även medvetandeförlust, förvirring och försvagad mental prestationsförmåga har rapporterats efter marknadsinträdet. Därför ska patienter rådges att vara försiktiga, tills läkemedlets eventuella biverkningar är kända.

### Samtidig användning med opioider

Patienter som samtidigt behöver opioidbehandling ska övervakas noga för tecken som tyder på CNS-suppression (t.ex. sömnhighet, sedering och andningsdepression). Hos patienter som samtidigt behöver morfin och gabapentin kan det uppträda förhöjda gabapentinhalter. Gabapentin- eller opioiddosen ska minskas på ett lämpligt sätt (se avsnitt 4.5).

### Andningsdepression

Gabapentin har associerats med allvarliga fall av andningsdepression. Patienter med försvårade andningsfunktioner eller någon sjukdom i andningsorganen, neurologisk sjukdom eller njursvikt, eller som samtidigt använder antidepressiva som påverkar det centrala nervsystemet, samt äldre patienter, kan ha en större risk än andra att få denna allvarliga biverkning. En dosändring kan vara nödvändig för dessa patienter.

### Äldre patienter (över 65-åringar)

Gabapentin har inte studerats systematiskt hos patienter över 65 år. I en dubbelblind studie av neuropatisk smärta uppträdde det hos minst 65-åriga patienter procentuellt en aning mer sömnhighet, perifer svullnad och kraftlöshet än hos yngre patienter. Bortsett från dessa fynd tyder studier av denna åldersgrupp ändå inte på att biverkningsprofilen av gabapentin skulle vara annorlunda hos äldre än hos yngre patienter.

### Pediatriisk population

Effekten av långvarig gabapentinbehandling (över 36 veckor) på inlärningen, den intellektuella aktiviteten och utvecklingen av barn och unga har inte studerats tillräckligt. Nyttorna av långtidsbehandling måste därför vägas mot riskerna som denna typ av behandling kan orsaka.

### Missbruk av läkemedlet och läkemedelsberoende

Information som erhållits efter marknadsinträdet har omfattat rapporteringar om missbruk och beroende. Patienterna ska utvärderas noga för tidigare fall av läkemedelsmissbruk, och de ska övervakas för eventuella tecken på missbruk av gabapentin. Tecken är t.ex. att patienten försöker få tag på läkemedel, ökning av dosen och utveckling av tolerans mot läkemedlet.

### Laboratorieundersökningar

Ett semikvantitativt remstest av totalmängden protein i urinprov kan ge ett falskt positivt resultat. Därför rekommenderas det att ett positivt resultat från ett remstest bekräftas med hjälp av en metod som baseras på någon annan analysprincip (t.ex. biuretreaktion, turbidometri eller färgning) eller att en alternativ metod används från början.

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

Fall av andningsdepression och/eller sedering associerade med användning av gabapentin och opioider har rapporterats i spontana och litterära rapporter. Författarna av vissa rapporter ansåg detta vara speciellt oroväckande vid användning av en gabapentin-opioidkombination, särskilt om patienterna var äldre.

I en studie där 12 friska försökspersoner gavs 60 mg morfin i form av depotkapslar 2 timmar före en 600 mg gabapentinkapsel, ökade det genomsnittliga AUC-värdet av gabapentin 44 % jämfört med gabapentin som administrerades utan morfin. Därför ska patienter som samtidigt behöver opioidbehandling övervakas noga för tecken på CNS-suppression (t.ex. sömnhet, sedering och andningsdepression), och gabapentin- eller opioiddosen ska minskas på lämpligt sätt.

Inga interaktioner har iakttagits mellan gabapentin och fenobarbital, fenytoin, valproatsyra eller karbamazepin.

Farmakokinetiken av gabapentin vid jämviktskoncentration är liknande hos friska försökspersoner och epilepsipatienter som behandlas med ovannämnda epilepsiläkemedel.

Samtidig administrering av gabapentin och orala preventivmedel som innehåller noretisteron och/eller etinylöstradiol påverkar inte farmakokinetiken vid jämviktskoncentration för någondera substansen.

Samtidigt intag av gabapentin och antacida som innehåller aluminium och magnesium minskar biotillgängligheten av gabapentin med till och med 24 %. Det rekommenderas att gabapentin intas tidigast två timmar efter antacida.

Probenecid påverkar inte utsöndringen av gabapentin via njurarna.

Samtidig administrering av gabapentin och cimetidin minskar en aning på utsöndringen av gabapentin via njurarna, men detta förväntas inte ha någon klinisk betydelse.

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

### Graviditet

#### **Allmän risk associerad med epilepsi och epilepsiläkemedel**

Användning av epilepsiläkemedel under graviditeten ökar risken för medfödda missbildningar hos barn 2–3-faldigt. De vanligaste rapporterade medfödda missbildningarna är harmynthet, kardiovaskulära

missbildningar och defekter i neuralröret. Risken för medfödda missbildningar kan vara högre vid behandling med flera olika epilepsiläkemedel än vid monoterapi, och därför är det viktigt att använda monoterapi alltid när det är möjligt. En kvinnlig patient som sannolikt kommer att bli gravid eller som är i fertil ålder behöver rådgivning av en specialläkare. Behovet för epilepsibehandling hos en kvinnlig patient som planerar att bli gravid ska omvärderas. Epilepsimedicingen får inte avslutas plötsligt, eftersom detta kan leda till epilepsianfall med allvarliga följder för både moder och barn. Försenad utveckling har iakttagits i några sällsynta fall hos barn av mödrar som lider av epilepsi. Det är omöjligt att säga om den försenade utvecklingen beror på ärftliga eller sociala faktorer, moderns epilepsi eller dess behandling.

### **Risk associerad med gabapentin**

Det finns inte tillräckligt med information om användningen av gabapentin hos gravida kvinnor.

Reproduktionstoxicitet har iakttagits i djurförsök (se avsnitt 5.3). Eventuell risk för människa är okänd. Gabapentin får endast användas under graviditet om den eventuella nyttan för modern tydligt överväger den eventuella risken för fostret.

Inga klara slutsatser kan dras angående huruvida användningen av gabapentin under graviditet ökar risken för medfödda missbildningar på grund av epilepsins natur och eftersom mödrarna i varje rapporterad graviditet också har använt andra epilepsiläkemedel.

### Amning

Gabapentin utsöndras i människans bröstmjolk. Försiktighet ska iakttas vid användningen av gabapentin hos en ammande moder, eftersom effekten på det ammade barnet är okänd. Gabapentin får endast användas hos ammande mödrar om nyttorna tydligt överväger riskerna.

### Fertilitet

Effekter på fertiliteten har inte iakttagits i djurförsök (se avsnitt 5.3).

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

Gabapentin kan ha en mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Gabapentin påverkar det centrala nervsystemet och kan orsaka dåsighet, vertigo eller andra liknande symptom. Även om dessa symptom endast vore milda eller medelsvåra, kan de vara farliga för en patient som kör bil eller använder maskiner. Detta gäller speciellt i samband med inledandet av behandlingen och efter en dosökning.

## **4.8 Biverkningar**

Biverkningar som iakttagits i kliniska studier av epilepsi (tilläggsbehandling och monoterapi) och neuropatisk smärta presenteras nedan. Biverkningar, vars frekvensklass varierade i de kliniska studierna, har rapporterats enligt den högsta frekvensen.

Övriga reaktioner som rapporterats efter godkännande av försäljning har märkts i tabellen med okänd frekvens (eftersom den inte kan räknas från tillgängliga data) och i kursiv stil.

Biverkningarna presenteras i varje frekvensklass i enlighet med deras allvar i fallande ordning.

<b>Organsystem</b>	<b>Mycket vanliga (≥ 1/10)</b>	<b>Vanliga (≥ 1/100, &lt; 1/10)</b>	<b>Mindre vanliga (≥ 1/1 000, &lt; 1/100)</b>	<b>Sällsynta (≥ 1/10 000, &lt; 1/1 000)</b>	<b>Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)</b>
<b>Infektioner och infestationer</b>	Virusinfektion	Pneumoni, luftvägsinfektion, urinvägsinfektion, infektion, inflammation i mellanörat			
<b>Blodet och lymfsystemet</b>		Leukopeni			<i>Trombocytopeni</i>
<b>Immunsystemet</b>			Allergiska reaktioner (t.ex. nässelfeber)		<i>Överkänslighets-syndrom (systemisk reaktion som uppträder varierande, eventuellt med associerad feber, utslag, leverinflammation, lymfadenopati, eosinofili och ibland andra tecken eller symptom), anafylaxi (se avsnitt 4.4)</i>
<b>Metabolism och nutrition</b>		Aptitlöshet, ökad aptit	Hyperglykemi (uppträder oftast hos diabetiker)	Hypoglykemi (uppträder oftast hos diabetiker)	<i>Hyponatremi</i>
<b>Psykiska störningar</b>		Fientlighet, förvirring och känslomässig instabilitet, depression, ångest, nervositet, avvikande tänkande	Agitation		<i>Hallucinationer</i>

Organsystem	Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )	Vanliga ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )	Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$ )	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Sömnighet, vertigo, ataxi	Kramper, hyperkinesi, dysartri, minnesförlust, tremor, sömnlöshet, huvudvärk, känselstörningar, såsom parestesi, hypestesi, koordinationssvårigheter, nystagmus, förstärkta, försvagade eller avsaknad av reflexer	Hypokinesi, försvagad mental prestationsförmåga	Medvetandeförlust	<i>Andra rörelsestörningar (t.ex. koreoatetos, dyskinesi, dystoni)</i>
<b>Ögon</b>		Synrubbningar, såsom försvagad syn, dubbelseende			
<b>Öron och balansorgan</b>		Vertigo			<i>Ringning i öronen</i>
<b>Hjärtat</b>			Palpitationer		
<b>Blodkärl</b>		Förhöjt blodtryck, vasodilatation			
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>		Andnöd, bronkit, faryngit, hosta, rinit		Andningsdepression	
<b>Magtarmkanalen</b>		Kräkningar, illamående, avvikande tänder, gingivit, diarré, buksmärta, störningar i matsmältningen, förstoppning, torr mun eller hals, gasbesvär	Dysfagi		<i>Pankreatit</i>
<b>Lever och gallvägar</b>					<i>Leverinflammation, gulsot</i>

<b>Organsystem</b>	<b>Mycket vanliga (≥ 1/10)</b>	<b>Vanliga (≥ 1/100, &lt; 1/10)</b>	<b>Mindre vanliga (≥ 1/1 000, &lt; 1/100)</b>	<b>Sällsynta (≥ 1/10 000, &lt; 1/1 000)</b>	<b>Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)</b>
<b>Hud och subkutan vävnad</b>		Svullnad i ansiktet, purpura som oftast beskrivs som blåmärken orsakade av fysisk trauma, utslag, klåda, akne			<i>Stevens–Johnsons syndrom, angioödem, erythema multiforme, håravfall, läkemedelsreaktion med eosinofili (DRESS) (se avsnitt 4.4)</i>
<b>Muskulo-skeletala systemet och bindväv</b>		Led-, muskel- och ryggsmärta, muskelryckningar			<i>Rabdomyolys, myoklonus</i>
<b>Njurar och urinvägar</b>					<i>Akut njursvikt, urininkontinens</i>
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>		Impotens			<i>Brösthypertrofi, gynekomasti, sexuell funktionsstörning (inklusive förändringar i libido, ejakulationsstörningar och anorgasmi)</i>
<b>Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället</b>	Trötthet, feber	Perifer svullnad, avvikande gång, kraftlöshet, smärta, sjukdomskänsla, förkylningsaktiga symptom	Generaliserad svullnad		<i>Abstinenssymptom (främst ångest, sömnlöshet, illamående, smärta, svettning), bröstsmärta. Oförklarliga plötsliga dödsfall har rapporterats i fall där orsakssambandet till gabapentinbehandlingen inte har bekräftats.</i>
<b>Undersökningar</b>		Minskad mängd vita blodkroppar, viktökning	Förhöjda värden i leverfunktionstest (ASAT, ALAT, bilirubin)		<i>Förhöjda kreatinfosfokinaser värden i blodet</i>



Organsystem	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer		Olycksfall, benfraktur, skavsår	Fallande		

Akut pankreatit har rapporterats hos patienter som fått gabapentinbehandling. Orsakssambandet till gabapentin är oklart (se avsnitt 4.4).

Myopati och relaterade förhöjda kreatinkinasnivåer har rapporterats hos patienter som får hemodialysbehandling på grund av njursvikt i slutstadiet.

#### Pediatrik population

Luftvägsinfektioner, inflammation i mellanörat, kramper och bronkit rapporterades endast i kliniska studier utförda på barn. Dessutom rapporterades det om allmänt aggressivt beteende och hyperkinesi i kliniska studier som utfördes 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:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Livshotande, akut toxicitet har inte iakttagits ens med överdoser på 49 gram gabapentin. Symptom på överdosering har varit vertigo, dubbelseende, sludrande tal, dåsighet, medvetandeförlust, letargi och mild diarré. Alla patienter tillfrisknade fullständigt med behandling som stöder vitala funktioner. Absorptionen av höga gabapentindoser är fördröjd, vilket kan begränsa absorptionen av gabapentin vid överdosering och därmed minska toxiciteten som överdosering orsakar.

Alltför höga gabapentindoser, särskilt tillsammans med annan CNS-dämpande medicinering, kan leda till medvetandeförlust.

Trots att gabapentin kan elimineras från kroppen genom hemodialys är det, baserat på tidigare erfarenhet, vanligtvis inte nödvändigt. Hemodialys kan ändå vara motiverat om patienten har svårt nedsatt njurfunktion.

Trots att möss och råttor administrerats upp till 8 000 mg/kg oralt gabapentin, har dödlig dos inte kunnat fastställas. Tecken på toxicitet konstaterade hos djur var ataxi, försvårad andning, ptos, hypoaktivitet eller excitation.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiepileptika, övriga antiepileptika, ATC-kod: N03AX12

#### Verkningsmekanism

Gabapentin passerar lätt in i hjärnan och förhindrar epilepsianfall i flera djurmodeller för epilepsi. Gabapentin har ingen affinitet för GABA<sub>A</sub>- eller GABA<sub>B</sub>-receptorer, och det förändrar inte metabolismen av GABA. Det binder sig inte till hjärnans andra transmittorreceptorer, och det har ingen växelverkan med natriumkanaler. Gabapentin binds starkt till  $\alpha_2\delta$ -underenheten (alfa<sub>2</sub>-delta) av spänningkänsliga kalciumkanaler. Det har spekulerats att gabapentinets förhindrande effekt på epilepsianfall hos djur eventuellt baserar sig på dess bundenhet till  $\alpha_2\delta$ -underenheten. Omfattande undersökningar har inte gett någon antydan om andra verkningsmål än  $\alpha_2\delta$ .

Data från flera prekliniska modeller tyder på att den farmakologiska effekten av gabapentin eventuellt baserar sig på dess bundenhet till  $\alpha_2\delta$ , varvid frisättningen av excitatoriska transmittorer minskar på vissa områden i det centrala nervsystemet. Denna aktivitet kan utgöra grunden för gabapentinets förhindrande effekt på epilepsianfall. Hos människa har betydelsen av dessa effekter av gabapentin för antikonvulsiva effekter inte bekräftats.

Effekten av gabapentin har också påvisats i flera prekliniska djurmodeller för smärta. Det har spekulerats att bindningen av gabapentin till  $\alpha_2\delta$ -underenheten leder till flera olika effekter, vilka kan vara ansvariga för den analgetiska effekten i djurmodeller. De analgetiska effekterna av gabapentin kan uppträda tack vare interaktioner som sker i ryggmärgen och i högre hjärncentra med nedåtgående inhibitoriska smärtbanor. Betydelsen av dessa prekliniska egenskaper för klinisk effekt hos människa är okänd.

#### Klinisk effekt och säkerhet

Klinisk studie av tilläggsbehandling hos 3–12-åriga barn med epilepsianfall med fokal start: jämfört med placebo ökade gabapentin antalet patienter, hos vilka ett svar på minst 50 % uppnåddes. Denna ökning var dock inte statistiskt signifikant. I en *post hoc*-tilläggsanalys av behandlingssvaret som utfördes per åldersgrupp konstaterades ingen statistiskt signifikant effekt av ålder, varken som kontinuerlig eller som binär variabel (åldersgrupper 3–5 år och 6–12 år). En sammanfattning av resultaten från *post hoc*-tilläggsanalysen presenteras i tabellen nedan.

Svar ( $\geq 50$ % bättre) enligt behandlings- och åldersgrupper i MITT*-populationen			
Åldersgrupp	Placebo	Gabapentin	p-värde
< 6 år	4/21 (19,0 %)	4/17 (23,5 %)	0,7362
6–12 år	17/99 (17,2 %)	20/96 (20,8 %)	0,5144

\*Den modifierade intention-to-treat-populationen omfattade enligt definition alla randomiserade patienter med den studerade medicineringen, vars analyserbara anfallsdagböcker från en period på 28 dagar fanns tillgängliga och omfattade både utgångspunkten och det dubbelblinda stadiet.

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

#### Absorption

Vid oral administrering uppnås den maximala plasmakoncentrationen av gabapentin på 2–3 timmar. Biotillgängligheten av gabapentin (den absorberade dosfraktionen) minskar vanligtvis i samband med ökad dos. Den absoluta biotillgängligheten av en 300 mg kapsel är ca 60 %. Samtidigt födointag, även föda som innehåller rikligt med fett, påverkar inte farmakokinetiken av gabapentin på ett kliniskt betydande sätt.

Upprepad administrering påverkar inte farmakokinetiken av gabapentin. Trots att plasmakoncentrationen av gabapentin i kliniska studier vanligtvis var 2–20 mikrog/ml, kunde säkerhet eller effekt inte förutses utifrån dessa koncentrationer. De farmakokinetiska parametrarna presenteras i tabell 3.

Tabell 3						
SAMMANFATTNING AV DE GENOMSNITTLIGA (%CV) FARMAKOKINETISKA PARAMETRARNA AV GABAPENTIN VID JÄMVIKTSKONCENTRATION VID BEHANDLING MED 8 TIMMARS INTERVALLER						
Farmakokinetisk parameter	300 mg (N = 7)		400 mg (N = 14)		800 mg (N = 14)	
	Medelvärde	%CV	Medelvärde	%CV	Medelvärde	%CV
$C_{max}$ (mikrog/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) (mikrog •h/ml)	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
Ae% (%)	NA	NA	47,2	(25)	34,4	(37)

$C_{max}$  = Maximal plasmakoncentration vid jämviktskoncentration  
 $t_{max}$  = Tiden som krävs för att uppnå  $C_{max}$   
T1/2 = Elimineringens halveringstid  
AUC(0–8) = Ytan under plasmakoncentration/tid-kurvan vid jämviktskoncentration 0–8 timmar efter administrering.  
Ae% = Andel av dosen som utsöndrats oförändrad i urin 0–8 timmar efter administrering.  
NA = Not available, ej tillgängligt.

#### Distribution

Gabapentin binds inte till plasmans proteiner, och dess distributionsvolym är 57,7 liter. Gabapentinhalten i cerebrospinalvätskan hos epilepsipatienter är ca 20 % av motsvarande lägsta plasmakoncentrationer vid jämviktskoncentration. Gabapentin passerar över till bröstmjölken hos en ammande kvinna.

#### Metabolism

Inget tyder på att gabapentin metaboliseras hos människa. Gabapentin inducerar inte leverns mixed function-oxidasymer som ansvarar för läkemedelsmetabolism.

#### Eliminering

Gabapentin elimineras i oförändrad form endast via njurarna. Halveringstiden för elimineringen av gabapentin är oberoende av dosen och i genomsnitt 5–7 timmar.

Plasmaclerance av gabapentin är minskad hos äldre patienter och patienter med försvagad njurfunktion. Gabapentinets elimineringshastighetskonstant, plasmaclerance och njurclerance är direkt proportionella mot kreatininclearance.

Gabapentin kan elimineras från plasma genom hemodialys. Dosjustering rekommenderas för patienter med försvagad njurfunktion eller patienter som får hemodialysbehandling (se avsnitt 4.2).

#### Pediatrik population

Farmakokinetiken av gabapentin hos barn har utretts med 50 friska försökspersoner, vars ålder varierade från 1 månad till 12 år. Plasmakoncentrationerna av gabapentin hos barn över 5 år behandlade enligt mg/kg är vanligtvis desamma som hos vuxna. I en farmakokinetisk studie iaktogs det hos 24 friska barn i 1–48 månaders ålder en ca 30 % lägre exponering (AUC), lägre  $C_{max}$  och högre clearance i förhållande till kroppsvikt jämfört med tillgänglig information om barn över 5 år.

#### Linjäritet/icke-linjäritet

Biotillgängligheten av gabapentin (absorberad dosfraktion) minskar vid ökad dos, vilket orsakar icke-linjäritet i de farmakokinetiska parametrarna, även parametern för biotillgänglighet (F), t.ex. Ae%. CL, Vd. Farmakokinetiken för elimineringsskedet (farmakokinetiska parametrar, där F inte ingår, såsom CLr och  $t_{1/2}$ ) är linjär. Plasmakoncentrationerna av gabapentin vid jämviktskoncentration kan förutsägas utgående från studieresultat från engångsdoser.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

#### Karcinogenitet

Gabapentin har administrerats blandat med födan till möss i doser på 200, 600 och 2 000 mg/kg/dygn och till råttor i doser på 250, 1 000 och 2 000 mg/kg/dygn i två år. Förekomsten av acinärcellstumörer i bukspottkörteln konstaterades endast öka på ett statistiskt signifikant sätt hos hanrättor som fick den högsta dosen. De maximala uppmätta plasmakoncentrationerna av gabapentin hos råttor (dos 2 000 mg/kg/dygn) var 10 gånger större än koncentrationerna som uppmätts hos människa med dosen 3 600 mg/dygn. Acinärcellstumörerna som konstaterades hos hanrättor var lågradiga till sin malignitet, påverkade inte överlevnaden, metastaserades inte och invaderade inte omgivande vävnader. Tumörerna var liknande som de som sågs hos rättorna i kontrollgruppen. Betydelsen av dessa acinärcellstumörer som uppträdde hos hanrättor i förhållande till karcinogenitetsrisken för människa är oklar.

#### Mutagenitet

Gabapentin har inte visat sig vara gentoxiskt. Det har inte varit mutagent i konventionella i *in vitro*-standardstudier av bakteriella celler eller däggdjursceller. Det orsakade inga avvikelser i kromosomstrukturen i däggdjursceller *in vitro* eller *in vivo* och ingen mikrokärnbildning i benmärgen hos hamstrar.

#### Försvagad fertilitet

Inga negativa effekter på fertiliteten eller reproduktionen har iakttagits hos råttor med doser upp till 2 000 mg/kg (ca 5 gånger högre än den maximala dygndosen för människa beräknad enligt mg/m<sup>2</sup> kroppsytan).

#### Teratogenicitet

Jämfört med kontrollerna ökade gabapentin inte förekomsten av missbildningar hos ungar, vars mödrar under dräktigheten hade administrerats gabapentindoser på upp till 50 (mus), 30 (råtta) och 25 (kanin) gånger högre än människans dygnsdos på 3 600 mg (4, 5 och 8 gånger större än den maximala dygndosen för människa beräknad enligt mg/m<sup>2</sup> kroppsytan).

Gabapentin fördröjde benbildningen i skallen, ryggraden och fram- samt bakbenen hos gnagare, vilket tyder på fördröjd tillväxt hos foster. Dessa effekter uppkom, när dräktiga möss gavs 1 000 eller 3 000 mg/kg/dygn oralt gabapentin under organogenesen, och råttor gavs 2 000 mg/kg före parning, under parningstiden och under hela dräktigheten. Dessa doser är ca 1–5 gånger högre än människans dygnsdos på 3 600 mg beräknad enligt mg/m<sup>2</sup> kroppsytan.

Inga effekter iaktogs hos dräktiga möss med en dos på 500 mg/kg/dygn (ca 1/2 av en dygndos för människa beräknad enligt mg/m<sup>2</sup> kroppsytan).

Ökad förekomst av hydrourerär och/eller hydronefros iaktogs hos råttor som fått 2 000 mg/kg/dygn i en fertilitets- och allmän reproduktionsstudie; 1 500 mg/kg/dygn i en teratologistudie samt 500 mg, 1 000 mg och 2 000 mg/kg/dygn i en perinatal och postnatal studie. Betydelsen av dessa fynd är okänd, men de har associerats med fördröjd utveckling. Dessa doser är också ca 1–5 gånger högre än en 3 600 mg dygndos för människa beräknad enligt mg/m<sup>2</sup> kroppsytan.

I en teratologistudie på kaniner iaktogs ökad förekomst av postimplantationsförluster när dygnsdoser på 60, 300 och 1 500 mg/kg administrerades till dräktiga kaniner under organogenesen. Dessa doser är ca 1/4 till 8 gånger högre än en 3 600 mg dygndos för människa beräknad enligt mg/m<sup>2</sup> kroppsytan.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna:

Poloxamer typ 407

Kopovidon

Natriumstärkelseglykolat (typ A)

Hydrogenerad vegetabilisk olja

Talk

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

#### Filmdragering:

Polyvinylalkohol

Titandioxid (E171)

Makrogol (3350)

Talk

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

18 månader.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC-/PE-/PVDC-/aluminiumblisterförpackning.

600 mg: 30, 60 och 100 tabletter.

800 mg: 30, 60 och 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

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

Inga särskilda anvisningar.

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

Orion Corporation

Orionvägen 1

FI-02200 Esbo

Finland

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

600 mg: 28416

800 mg: 28417

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

Datum för det första godkännandet: 18.3.2011

Datum för den senaste förnyelsen: 18.3.2016

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

12.8.2020