

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEESEN NIMI

Gabapentin ratiopharm 300 mg kapseli, kova
Gabapentin ratiopharm 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.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

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

Yksi 400 mg kova kapseli sisältää 90 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluetelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

Gabapentin ratiopharm 300 mg kapseli, kova: Läpinäkymätön kokonaan keltainen kova liivatekapseli (koko 0), jonka toisella puolella on painatus "300" ja toisella "G".

Gabapentin ratiopharm 400 mg kapseli, kova: Läpinäkymätön kokonaan oranssi kova liivatekapseli (koko 0), jonka toisella puolella on painatus "400" ja toisella "G".

4. KLIININSET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Epilepsia

Gabapentiini on tarkoitettu lisälääkkeeksi aikuisilla ja vähintään 6-vuotiailla lapsilla esiintyviin paikallisalkuisiin (partiaalisii) epilepsiakohtauksiin, jotka ovat tai eivät ole toissijaisesti yleistyviä (ks. 5.1). Gabapentiini on tarkoitettu monoterapiaan aikuisilla ja vähintään 12-vuotiailla nuorilla esiintyviin paikallisalkuisiin (partiaalisii) epilepsiakohtauksiin, jotka ovat tai eivät ole toissijaisesti yleistyviä.

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-vuotiaalle nuorille. Annostusohjeet alle 12-vuotiaalle lapsille on annettu erillisen alaosikon alla jäljempänä tässä kohdassa. Annoksiin, joita on vaikea toteuttaa näiden kapseleiden avulla, löytyy markkinoilta myös muita vahvuksia ja lääkemuotoja.

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

Epilepsia

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

Aikuiset ja nuoret

Kliinissä 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 potilaan yksilöllisen vasteen ja sietokyvyn mukaan suurentaa 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. Avoimissa kliinissä pitkääikaistutkimuksissa jopa 4 800 mg:n vuorokausiannokset ovat olleet hyvin siedettyjä. Kokonaisuorokausiannos 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-vuotiaalle lapsille on 25–35 mg/kg/vrk. Kliinissä pitkääikaistutkimuksessa jopa annos 50 mg/kg/vrk on ollut hyvin siedetty. Kokonaisuorokausiannos on jaettava kolmeen kerta-annokseen, joiden antoväli saa olla enintään 12 tuntia.

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

Perifeerinen neuropaattinen kipu

Aikuiset

Hoidon voi aloittaa suurentamalla annoksen taulukossa 1 esitetyllä tavalla. Vaihtoehtoisesti aloitusannoksesta 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 diabeetisessä neuropatiassa ja postherpeettisessä neuralgiassa, on selvitetty kliinissä tutkimuksissa vain enintään 5 kuukauden hoidossa. Jos potilas tarvitsee hoitoa perifeeriseen neuropaattiseen kipuun yli 5 kuukautta, hoitavan lääkärin tulee arvioida potilaan klininen tila ja määrittää hoidon jatkamisen tarve.

Kaikkia käyttöaiheita koskeva ohje

Jos potilaan yleinen terveydentila on heikko (esimerkiksi alhainen ruumiinpaino, elinsuurron jälkeinen tila tms.), annosta tulee suurentaa tavallista hitaanmin joko käytämällä pienempää lääkevahvuutta tai pidentämällä annoksen suurentamisvälää.

Iäkkääät (yli 65-vuotiaat)

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

Munuaisten vajaatoimintat

Annotuksen muuttamista suositellaan potilaille, joiden munuaistoiminta on heikentynyt taulukossa 2 esitetyllä tavalla ja/tai jotka saavat hemodialysisihitoa. Munuaisten vajaatoimintapotilaille voidaan käyttää 100 mg:n gabapentiinikapseleita annostussuositusten noudattamiseksi.

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

^aKokonaisvuorokausiannos annetaan jaettuna kolmeen annokseen. Pienempää annostusta on käytettävä potilaalle, jonka munuaistoiminta on heikentynyt (kreatiiniipuhdistuma < 79 ml/min).

^b150 mg:n vuorokausiannos on annettava 300 mg:n annoksena joka toinen päivä.

^cpotilaat, joiden kreatiiniipuhdistuma on < 15 ml/min: vuorokausianosta on pienennettävä suhteessa kreatiiniipuhdistumaan (esim. jos potilaan kreatiiniipuhdistuma on 7,5 ml/min, annetaan puolet vuorokausianosta, joka annettaisiin potilaalle, jonka kreatiiniipuhdistuma on 15 ml/min).

Hemodialysipotilaat

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

Hemodialysisihitoa saavan munuaisten vajaatoimintapotilaan gabapentiinhoidossa ylläpitoannoksen tulee perustua taulukon 2 annostussuosituksiin. Ylläpitoannoksen lisäksi suositellaan 200–300 mg:n lisäannosta jokaisen 4 tunnin hemodialysisihoidon jälkeen.

Antotapa

Suun kautta.

Gabapentiinin voi ottaa joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Gabapentiinivalmiste on nieltävä kokonaisenä riittävän nesteen (esim. vesilasillisen) kera.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyyss vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vaikea-asteiset ihoon kohdistuvat haittavaikutukset

Gabapentiinhoidon yhteydessä on harvoissa tapauksissa ilmoitettu vaikeista ihoon kohdistuvista haittavaikutuksista, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymästä, toksisesta epidermaalisesta nekrolyysistä ja yleisoireisestä eosinofilisestä oireyhtymästä (DRESS), jotka voivat olla hengenvaarallisia tai kuolemaan

johtavia. Lääkettä määrättääessä 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 sekä välitöntä hoitoa edellyttävä hypotensio. Potilaita on kehotettava keskeyttämään gabapentiinin käyttö ja hakeutumaan heti lääkärin hoitoon, jos heillä on anafylaksian oireita tai löydöksiä (ks. kohta 4.8).

Itsetuhoiset ajatukset ja itsetuhoinen käyttäytyminen

Potilailla, joita on hoidettu epilepsialääkkeillä eri käyttöaiheissa, on ilmoitettu itsetuhoisia ajatuksia ja itsetuhoista käyttäytymistä. Meta-analyysi koskien epilepsialääkkeiden lumekontrolloituja ja satunnaisistettuja 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 itsetuhoista 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 kehittyv gabapentiinihoidon aikana akuutti haimatulehdus, on harkittava gabapentiinihoidon lopettamista (ks. 4.8).

Epileptiset kohtaukset

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

Kuten muitakin epilepsialääkeitä käytettäessä, joillakin gabapentiinia saavilla potilailla voi ilmetä kohtausten tihenemistä tai uudentyyppisiä epilepsiakohtauksia.

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

Gabapentiinia ei pidetä tehokkaana ensisijaisesti yleistyvissä epilepsiakohtauksissa, kuten poissaolokohtauksissa, ja joillakin potilailla se voi pahentaa tällaisia epilepsiakohtauksia. Siksi varovaisuutta on noudatettava gabapentiinin käytössä potilaille, joilla on monimuotoisia epilepsiakohtauksia, myös poissaolokohtauksia.

Heitehuimaus, uneliaisuus, tajunnanmenetys, sekavuus ja henkisen suorituskyvyn heikkeneminen

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 selville.

Samanaikainen käyttö opioidien ja muiden keskushermostoa lamaavien lääkkeiden kanssa

Potilaita, jotka tarvitsevat samanaikaista hoitoa keskushermosta lamaavilla aineilla, mukaan lukien opioidit, on seurattava tarkoin keskushermoston suppressioon viittaavien merkkien (esim. unelaisuuden, sedaation ja hengityslaman) varalta. Morfiinia ja gabapentiinia samanaikaisesti tarvitseville potilailla voi ilmetä gabapentiinipitoisuksien nousua. Gabapentiinin tai samanaikaisesti annettavan, keskushermosta lamaavan lääkyksen (mukaan lukien opioidien) annosta on pienennettävä asianmukaisesti (ks. kohta 4.5).

Gabapentiinin määäräämisessä samanaikaisesti opioidien kanssa kehotetaan olemaan varovainen keskushermosta lamaavan riskin vuoksi. Opioidien käyttäjäpopulaatiossa suoritetussa, sisäisellä tapaus-verrokkitutkimusasetelmalla toteutetussa havainnointitutkimuksessa opioidien ja gabapentiinin samanaikaiseen määäräämiseen liittyi lisääntynyt opioideihin liittyvän kuoleman riski verrattuna pelkästään opioidien määäräämiseen [korjattu kerroinsuhde (adjusted odds ratio, aOR) 1,49 (95 %:n luottamusväli 1,18–1,88, p < 0,001)].

Hengityslama

Gabapentiini on liitetty vakavia hengityslamatapauxia. Potilailla, joiden hengystoiminnot ovat vaikeutuneet tai joilla on hengityselinsairaus, jokin neurologinen sairaus tai munuaisten vajaatoiminta tai jotka käyttävät samanaikaisesti keskushermoston toimintaa lamaavia lääkkeitä, sekä vanhuksilla voi olla muita suurempia riski saada tämä vakava haittavaiketus. 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 unelaisuutta, 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

Pitkäkestoisesta (yli 36 viikon) gabapentiinhoidon vaikuttuksia lapsen ja nuoren oppimiseen, älylliseen toimintaan ja kehitykseen ei ole tutkittu riittävästi. Pitkäaikaishoidon hyötyä on siis punnittava tällaisesta hoidosta mahdollisesti koituvia riskejä vasten.

Väärinkäyttö, pälhdekäyttö ja riippuvuus

Gabapentiini voi aiheuttaa lääkeriippuvuutta, joka voi ilmetä terapeuttisilla annoksilla. Tapaaksiä väärinkäytöstä ja pälhdekäytöstä on raportoitu. Potilaiden kohdalla, joiden taustatiedoissa on pälhdyyttävien aineiden tahallista väärinkäytötä, voi olla tavanomaista suurempia gabapentiinin väärinkäytön, pälhdekäytön tai riippuvuuden riski, joten gabapentiinin käytössä näille potilaille pitää olla varovainen. Potilaan arvioitava tarkoin väärinkäytön, pälhdekäytön tai riippuvuuden riskin suhteen ennen gabapentiinin määäräämistä.

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

Vieroitusoireet

Sekä lyhyt- että pitkäkestoisien gabapentiinhoidon lopettamisen jälkeen on todettu viroitusoireita. Vieroitusoireita voi ilmetä pian hoidon lopettamisen jälkeen, tavallisesti 48 tunnin kuluessa. Useimmin ilmoitettuja oireita ovat ahdistuneisuus, unettomuus, pahoinvoimi, kivut, hikoilu, vapina, päänsärky, masennus, epätavallinen olo, heitehuimaus ja huonovointisuus. Vieroitusoireiden ilmeneminen gabapentiinhoidon 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).

Laboratoriottutkimukset

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 värväyks) tai tällaisten vaihtoehtoisten menetelmien käyttämistä heti alusta alkaen.

Apuaineet

Laktoosi

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

4.5 Yhteisvaikutukset muideen lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Gabapentiinin ja keskushermosta lamaavien aineiden (mukaan lukien opioidien) samanaikaiseen käyttöön liittyviä hengityslama-, sedaatio- sekä kuolemantapauksia on ilmoitettu ns. spontaaneissa ja kirjallisuusraporteissa. Joidenkin raporttajat pitivät gabapentiinin ja opioidien yhdistelmää erityisen huolestuttavana hauraille potilaille, iäkkäille, potilaille, joilla on jokin vakava hengitystiesairaus perussairautenaan, sekä monilääkitylle ja pähdeongelmaisille henkilöille.

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

Gabapentiinin ja fenobarbitaalin, fenytoinin, valproaattihipon 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 etinylyiestradiolia sisältävien ehkäisyvalmisteiden anto ei vaikuta kummankaan aineosan vakaan tilan farmakokinetiikkaan.

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

Probenesidi ei vaikuta gabapentiinin eritymiseen munuaisteitse.

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

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetyks

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 epilepsioidon tarve on uudelleenarvioitava. Epilepsialääkyystä ei saa lopettaa yhtäkkiä, koska tämä voi johtaa epilepsiakohtauksiin, joilla voi olla vakavia seurausia sekä äidille että lapselle. Epilepsiaa sairastavien äitiensä lapsilla on joissakin harvinaisissa tapauksissa havaittu kehitysviiveitä. On mahdotonta sanoa, johtuuko kehitysviive perinnöllisistä tekijöistä, sosiaalisista tekijöistä, äidin epilepsiasta vai epilepsioidosta.

Gabapentiiniin liittyvä riski

Gabapentiini läpäisee ihmisen istukan.

Gabapentiinin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja.

Eläintutkimuksissa on osoitettu lisääntymistoksisuutta (ks. 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 epämuidostumien 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. Vastasyntynyttä on tarkkailtava huolellisesti.

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 ole havaittu hedelmällisyteen kohdistuvia vaikuttuksia (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Gabapentiinilla voi olla vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Gabapentiini vaikuttaa keskushermmostoon 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 suuren tamisen jälkeen.

4.8 Haimavaikutukset

Kliinissä epilepsiaa (lisälääkehoito ja monoterapia) ja neuropaattista kipua koskeneissa tutkimuksissa havaitut haimavaikutukset on ryhmitelty seuraavassa elinjärjestelmittäin ja yleisyytsluokittain (hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 1000$, $\leq 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $\leq 1/1\ 000$) ja hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$). Haimavaikutukset, joiden yleisyytsluokka kliinissä tutkimuksissa vaihteli, on ilmoitettu suurimman esiintymistihyden mukaan.

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

Haimavaikutukset on esitetty kussakin yleisyytsluokassa haimavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Haimavaikutus
Infektiot	
Hyvin yleiset:	virusinfektiot
Yleiset:	keuhkokume, hengitystieinfektiot, virtsatieinfektiot, infektiot, välikorvan tulehdus
Veri ja imukudos	

Yleiset:	leukopenia
Yleisyys tuntematon:	<i>trombosytopenia</i>
Immuunijärjestelmä	
Melko harvinaiset:	allergiset reaktiot (esim. urtikaria)
Yleisyys tuntematon:	<i>yliherkkyysoireyhtymä, eli vaihtelevin oirein ilmenevä systeeminen reaktio, johon voi liittyä kuumetta, ihottumaa, maksatulehdus, lymfadenopatia, eosinofilia ja joskus muitakin merkkejä ja oireita, anafylaksia (ks. kohta 4.4)</i>
Aineenvaihdunta ja ravitsemuks	
Yleiset:	ruokahaluttomuus, lisääntynyt ruokahalu
Melko harvinaiset:	hyperglykemia (esiintyy yleisimmin diabeetikoilla)
Harvinaiset:	hypoglykemia (esiintyy yleisimmin diabeetikoilla)
Yleisyys tuntematon:	<i>hyponatremia</i>
Psykkiset häiriöt	
Yleiset:	vihamielisyys, sekavuus ja tunne-elämän epävakaus, masennus, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, ajatteluun liittyvät poikkeavuudet
Melko harvinaiset:	<i>agitaatio</i>
Yleisyys tuntematon:	<i>itsetuhoiset ajatuksit, aistiharhat, lääkeriippuvuus</i>
Hermosto	
Hyvin yleiset:	uneliaisuus, heitehuimaus, ataksia
Yleiset:	kouristukset, hyperkinesiat, dysartria, muistinmenetys, vapina, unettomuus, päänsärky; erilaiset tundohäiriöt, kuten parestesiat ja hypesthesia; koordinaatiokyvyn häiriöt, nystagmus; lisääntyneet, vähentyneet tai puuttuvat refleksit
Melko harvinaiset:	hypokinesia, henkisen suorituskyvyn heikkeneminen
Harvinaiset:	tajunnanmenetys
Yleisyys tuntematon:	<i>muut liikehäiriöt (esim. koreoatetoosi, dyskinesia, dystonia)</i>
Silmät	
Yleiset:	näköhäiriöt, kuten heikkonäköisyys, kaksoiskuvat
Kuulo ja tasapainolin	
Yleiset:	kiertohuimaus
Yleisyys tuntematon:	<i>tinnitus</i>
Sydän	
Melko harvinaiset:	sydämentykytys
Verisuonisto	
Yleiset:	kohonnut verenpaine, vasodilataatio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Yleiset:	hengenahdistus, bronkiitti, faryngiitti, yskä, riniitti
Harvinaiset:	hengityslama
Ruoansulatuselimistö	
Yleiset:	oksentelu, pahoinvoindi, hampaisiin liittyvät poikkeavuudet, ientulehdus, ripuli, vatsakivut, dyspepsia, ummetus, kuiva suu tai kurkku, ilmavaivat
Melko harvinainen:	dysfagia
Yleisyys tuntematon:	<i>haimatulehdus</i>
Maksi ja sappi	
Yleisyys tuntematon:	<i>maksatulehdus, keltatauti</i>
Iho ja ihonalainen kudos	
Yleiset:	kasvojen turvotus; purppura, jota useimmiten kuvataan fyysisestä traumasta johtuvina mustelmina; ihottuma, kutina, akne
Yleisyys tuntematon:	<i>Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, angioedema, erythema multiforme, alopecia, lääkeaineeseen liittyvä eosinofiilinen ihottuma systeemioireineen (DRESS) (ks. kohta 4.4)</i>
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Yleiset:	nivelkivut, lihaskivut, selkäkipu, lihasnykäykset
Yleisyys tuntematon:	<i>rabdomyolysi, myoklonus</i>

Munuaisten ja virtsatiet	
Yleisyyys tuntematon:	<i>akuutti munuaisten vajaatoiminta, virtsanpidätyskyvyttömyys</i>
Sukupuolielimet ja rinnat	
Yleiset:	impotenssi
Yleisyyys tuntematon:	<i>rintarauhasten hypertrofia, gynecomastia, seksuaaliset toimintahäiriöt (mukaan lukien libidon muutokset, ejakulaatiohäiriöt ja anorgasmia)</i>
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleiset:	uupumus, kuume
Yleiset:	perifeerinen turvotus, tavallisesta poikkeava askellus, astenia, kipu, sairaudentunne, vilustumisenkaltaiset oireet
Melko harvinaiset:	yleistynyt turvotus
Yleisyyys tuntematon:	<i>vieroitusoireet*, rintakivut. Selittämättömiä äkkikuolemantapauksia on raportoitu, mutta syy-yhteyttä gabapentiinihoitoon ei ole vahvistettu.</i>
Tutkimukset	
Yleiset:	alentunut veren valkosolujen määrä, painon nousu
Melko harvinaiset:	maksan toimintakokeiden ASAT-, ALAT- ja bilirubiiniarvojen nousu
Yleisyyys tuntematon:	<i>kohonnut kreatiiniinifosfokinaasipitoisuus veressä</i>
Vammat ja myrkykset	
Yleiset:	tapaturmat, murtumat, nirhaumat
Melko harvinaiset:	kaatuminen

*Sekä lyhyt- että pitkäkestoisena gabapentiinihoidon lopettamisen jälkeen on todettu vieroitusoireita. Vieroitusoireita voi ilmetä pian hoidon lopettamisen jälkeen, tavallisesti 48 tunnin kuluessa. Useimmin ilmoitettuja oireita ovat ahdistuneisuus, unettomuus, pahoinvoimi, 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 aloittetaessa. 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. 4.4).

Potilailla, jotka saavat hemodialysisihoitoa loppuvaliheen munuaisten vajaatoiminnan vuoksi, on ilmoitettu myopatiaa ja siihen liittyneitä kohonneita kreatiinikinaasitasoja.

Hengitystieinfektioita, välkorvatulehdusta, 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 jälkeistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Tervydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-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, tajunnanmenetys, letargia ja lievä ripuli. Kaikki potilaat toipuivat täysin elintoimintoja tukevalla hoidolla.

Suurten gabapentiiniannosten imetyminen on hidastunut, mikä saattaa rajoittaa gabapentiinin imetymistä yliannostushetkellä ja siten vähentää yliannostuksen aiheuttamaa toksisuutta.

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

Vaikka gabapentiini voidaan poistaa elimistöstä hemodialyysilla, aiempien kokemusten perusteella se ei tavallisesti ole tarpeen. Hemodialyysi voi kuitenkin olla aiheellinen, jos potilaalla on vaikkeia 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

Farmakoterapeutinen ryhmä: Muut epilepsialääkkeet

ATC-koodi: N03AX12

Vaikutusmekanismi

Gabapentiini kulkeutuu helposti aivoihin ja estää epilepsiakohtauksia useassa epilepsian eläinmallissa. Gabapentiinilla ei ole affinitettsia GABAА- eikä GABAВ-reseptoreihin, eikä se myöskään muuta GABA:n metabolismia. Se ei sitoudu aivojen muihin välittäjääineisiin reseptoreihin, eikä se ole vuorovaikutuksessa natriumkanavien kanssa. Gabapentiini sitoutuu voimakkaasti jänniteherkkien kalsiumkanavien α 2 δ (alfa2-delta) -alayksikköön. On arveltu, että gabapentiinin eläinten epilepsiakohtauksia estävä vaikutus saattaa perustua sen sitoutumiseen α 2 δ -alayksikköön. Laaja-alainen seulonta ei viitata muihin vaikutuskohteisiin kuin α 2 δ .

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

Gabapentiinin teho on osoitettu myös useissa prekliinisissä eläinkokeiden kipumalleissa. On arveltu, että gabapentiinin sitoutuminen α 2 δ -alayksikköön johtaisi useisiin eri vaikutuksiin, jotka voivat olla vastuussa analgeettisesta vaikutuksesta eläinmalleissa. Gabapentiinin analgeettiset vaikutukset voivat esiintyä selkäytimessä sekä korkeammassa aivokeskuksissa laskevien inhibitoristen kipuratojen kanssa tapahtuvien interaktioiden ansiosta. Näiden prekliinisten ominaisuuksien merkitystä klinisen vaikutuksen kannalta ihmisellä ei tunneta.

Klininen teho ja turvallisuus

Klininen 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 tehdysä hoitovasteen post hoc -lisääanalyssissa iällä ei todettu tilastollisesti merkitsevä vaikutusta sen paremmin jatkuvana kuin kaksiarvoisenakaan muuttujana (ikäryhmät 3–5 v ja 6–12 v).

Yhteenvetö post hoc -lisääanalyysin 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 tutkimuslääkykseen satunnaistetut potilaat, joilta oli saatavilla arvointikelpoiset kohtauspäiväkirjat 28 päivän ajalta sekä lähtötilanteesta että kaksoissokkovaheesta.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annossa gabapentiinin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 2–3 tunnissa.

Gabapentiinin biologinen hyötyosuuus (imeytynyt annosfraktio) pienenee yleensä annoksen suuretessa. 300 mg:n kapselin absoluuttinen biologinen hyötyosuuus on noin 60 %. Samanaikainen ruoan, myös runsaasti rasvaa sisältävän ruoan, nauttiminen ei vaikuta klinisesti merkittävästi gabapentiinin farmakokinetiikkaan.

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

Taulukko 3

Yhteenverta gabapentiinin keskimääräisistä (%CV) vakaan tilan farmakokineettisista 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} (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)	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
mikrog x h/ml)						
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 eritynyt 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-selkäyddinnesteessä on epilepsiaa sairastavilla noin 20 % vastaavista vakaan tilan pienimmistä pitoisuksista plasmassa. Gabapentiini kulkeutuu imettävän naisen rintamaitoon.

Biotransformaatio

Gabapentiinin metaboliasta ihmisessä ei ole näyttöä. Gabapentiini ei induroi maksassa läkemetaboliasta vastaavia mixed-function oksidaasientsyyymiä.

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 kreatiiniipuhdistumaan.

Gabapentiini voidaan poistaa plasmasta hemodialysilla. Annostuksen muuttamista suositellaan potilaille, joiden munuaistoiminta on heikentynyt tai jotka saavat hemodialysihoitoa (ks. 4.2).

Gabapentiinin farmakokinetiikkaa lapsilla on selvitetty 50 terveellä tutkimushenkilöllä, joiden ikä vaihteli 1 kuukaudesta 12 vuoteen. Plasman gabapentiinipitoisuudet ovat yli 5-vuotiailla lapsilla yleensä samansuuruisia kuin mg/kg-pohjalta hoidetuilla aikuisilla. Farmakokineettisessä tutkimuksessa 24 terveellä 1–48 kuukauden ikäisellä lapsella havaittiin noin 30 % pienempi altistus (AUC), alhaisempi C_{max} ja suurempi puhdistuma potilaan painokiloa kohti verrattuna yli 5-vuotiaista lapsista saatavilla oleviin tietoihin.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Gabapentiinin biologinen hyötyosuuus (imeytynyt annosfraktio) pienenee annoksen suuretessa, mikä aiheuttaa epälineaarisuutta farmakokineettisissä parametreissa, myös biologisen hyötyosuuden parametrissa (F), esim. Ae%, CL/F, Vd/F. Eliminaatiovaiheen farmakokinetiikka (farmakokineettiset parametrit, joihin F ei sisällä, kuten CL_r ja t_{1/2}) on lineaarinen. Gabapentiinipitoisuudet plasmassa vakaassa tilassa ovat ennustettavissa kerta-annokseen perustuvista tutkimustuloksista.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karsinogeenisuus

Gabapentiinia on annettu ruokaan sekotettuna hiirille 200, 600 ja 2 000 mg/kg/vrk ja rotille 250, 1000 ja 2000 mg/kg/vrk kahden vuoden ajan. Haiman asinoosisolukasvainten ilmaantuvuuden havaittiin lisääntyväni 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 ihmislle on mitattu annoksella 3 600 mg/vrk. Urosrotilla todetut haiman asinoosisolukasvaimet olivat maligniteiltaan matala-asteisia, eivät vaikuttaneet eloonjääneisyyteen, eivät metastasoituneet eivätkä invasoituneet ympäröivään kudokseen. Kasvaimet olivat samankalaisia kuin samanaikaisen vertailuryhmän rotilla. Näiden urosrotilla esiintyneiden haiman asinoosisolukasvainten merkitys suhteessa ihmisen karsinogeenisuusriskiin on epäselpvä.

Mutageenisuus

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

Hedelmällisyden heikkeneminen

Rotilla ei havaittu hedelmällisyysteen eikä lisääntymiseen kohdistuvia haittavaikutuksia, kun annos oli enintään 2 000 mg/kg (noin 5 kertaa suurempi kuin ihon pinta-alan mg/m²-pohjalta laskettu ihmisen enimmäisvuorokausiannos).

Teratogeenisuus

Verrokkeihin verrattuna gabapentiini ei lisännyt epämuodostumien ilmaantuvuutta poikasilla, joiden emolle tiineyden aikana annetut gabapentiinianokset olivat enintään 50 (hiiri), 30 (rotta) ja 25 (kanini) kertaa suurempia kuin ihmisen 3 600 mg:n vuorokausiannos (4, 5 ja 8 kertaa suurempia kuin mg/m²-pohjalta laskettu ihmisen vuorokausiannos).

Gabapentiini hidasti kallon, selkärangan ja etu- sekä takaraajojen luutumista jyrsijöillä, mikä viittaa sikiön kasvun viivästyntiseen. 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 mg/m²-pohjalta laskettu 3 600 mg:n vuorokausiannos.

Tiineillä hiirillä ei havaittu mitään vaikutuksia annoksella 500 mg/kg/vrk (noin ½ ihmiselle mg/m²-pohjalta lasketusta 3 600 mg:n 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 mg/m²-pohjalta laskettu 3 600 mg:n vuorokausiannos.

Kaneilla tehdysä teratologisessa tutkimuksessa sikiömenetysten ilmaantuvuus implantaation jälkeen lisääntyi, kun tiineille kaneille organogeneesin aikana annettu vuorokausiannos oli 60, 300 ja 1 500 mg/kg. Nämä annokset ovat noin 0,3–8 kertaa suurempia kuin ihmiselle mg/m²-pohjalta laskettu 3 600 mg:n vuorokausiannos. Turvallisuusmarginaalit eivät ole riittäviä, jotta tällaiset vaikutukset ihmiseen voitaisiin sulkea pois.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

Laktoosi
Maissitärkkelys
Talkki

Kapselin kuori:

Gelatiini
titaanidioksidi (E 171)
keltainen rautaoksidi (E 172)
punainen rautaoksidi (E 172), vain 400 mg kapselissa

Painomuste:

Shellakka
Propyleeniglykoli
Ammoniakki
Kaliumhydroksidi
Musta rautaoksidi (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

HDPE-purkki (vain 300 mg)
Avatun purkin kestoaike: 6 kuukautta.

6.4 Säilytys

Läpipainopakkaus
Säilytä alle 25 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa.

HDPE-purkki (vain 300 mg)
Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakauskoko (pakkauskoot)

PVC/Al-läpipainopakkaukset.

HDPE-purkki (vain 300 mg).

Pakkauskoot:

Läpipainopakkaus:

10, 20, 20x1, 50, 60x1, 90, 100, 100x1, 200 (2x100), 250, 500 (5x100) ja 1000 (10x100) kovaa kapselia

300 mg purkki:

100 kovaa kapselia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä tuoda markkinoille.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

Gabapentin ratiopharm 300 mg: 17814
Gabapentin ratiopharm 400 mg: 17815

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 4.4.2003
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 4.2.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.1.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Gabapentin ratiopharm 300 mg hårda kapslar
Gabapentin ratiopharm 400 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En hård kapsel på 300 mg innehåller 300 mg gabapentin.
En hård kapsel på 400 mg innehåller 400 mg gabapentin.

Hjälpméde 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 hjälpméden, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel.

Gabapentin ratiopharm 300 mg hård kapsel: En ogenomskinlig, helt gul, hård gelatinkapsel (storlek 0) med märkningen ”300” på den ena sidan och ”G” på den andra.

Gabapentin ratiopharm 400 mg hård kapsel: En ogenomskinlig, helt orange, hård gelatinkapsel (storlek 0) med märkningen ”400” på den ena sidan och ”G” på den andra.

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 år (se avsnitt 5.1).

Gabapentin är indicerat för monoterapi vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos vuxna och ungdomar från 12 år.

Behandling av perifer neuropatisk smärta

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Tabell 1 beskriver upptitreringen vid behandlingsstart. Den gäller vid alla indikationer och rekommenderas för vuxna och ungdomar från 12 år. Doseringsinstruktioner för barn under 12 år finns nedan i separat stycke. Vid fall av doser som är svåra att förverkliga med dessa kapslar, finns även andra styrkor och läkemedelsformer av gabapentin på marknaden.

Tabell 1		
DOSEERINGSSCHEMA – UPPTITRERING VID BEHANDLINGSSTART		
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 nuvarande klinisk praxis rekommenderas att gabapentin vid behov sätts ut gradvis under minst en vecka, oberoende av indikation.

Epilepsi

Epilepsi kräver i allmänhet långtidsbehandling. Dosen bestäms av den behandlande läkaren med hänsyn till den enskilda individens tolerans och effekt.

Vuxna och ungdomar

I kliniska studier var den effektiva dosen 900 - 3 600 mg/dag. Vid behandlingsstart kan dosen titreras upp enligt Tabell 1 eller också kan 300 mg ges tre gånger om dagen Dag 1. Därefter kan dosen ökas i steg om 300 mg/dag varannan till var tredje dag upp till en dos av högst 3 600 mg/dag, med hänsyn till den enskilda patientens svar och tolerans. Långsammare upptitrering av gabapentindosen kan vara lämpligt för vissa patienter. För att uppnå en dos av 1 800 mg/dag krävs minst en vecka, för att uppnå 2 400 mg/dag totalt två veckor och för att uppnå 3 600 mg/dag totalt tre veckor. Doser upp till 4 800 mg/dag har tolererats väl i öppna långtidsstudier. Den totala dygnsdosen ska fördelas på tre dostillfällen, och det längsta tidsintervallet mellan doserna bör inte överstiga 12 timmar, för att förhindra genombrottsanfall.

Barn från 6 år

Startdosen ska vara 10 - 15 mg/kg och dag, och den effektiva dosen uppnås genom upptitrering under cirka tre dagar. Den effektiva dosen av gabapentin till barn från 6 år är 25 - 35 mg/kg och dag. Doser upp till 50 mg/kg och dag har tolererats väl i en klinisk långtidsstudie. Den totala dagliga dosen ska fördelas på tre dostillfällen, och tiden mellan doserna bör inte överstiga 12 timmar.

Det är inte nödvändigt att följa plasmanivåerna av gabapentin för att fastställa optimal dos. Gabapentin kan också användas i kombination med andra antiepileptika, utan risk för påverkan på plasmakoncentrationen av gabapentin eller serumkoncentrationen av andra antiepileptiska läkemedel.

Perifer neuropatisk smärta

Vuxna

Behandlingen kan startas genom upptitrering av dosen enligt Tabell 1. Alternativt kan startdosen vara 900 mg/dag givet i tre lika stora, uppdelade doser. Därefter kan, med hänsyn till den enskilda patientens svar och tolerans, dosen ytterligare i steg om 300 mg/dag varannan till var tredje dag upp till en högsta dos av 3 600 mg/dag. Långsammare upptitrering av gabapentin kan vara lämpligt för vissa patienter. För att uppnå en dos av 1 800 mg/dag krävs minst en vecka, för att uppnå 2 400 mg/dag totalt två veckor och för att uppnå 3 600 mg/dag totalt tre veckor.

Vid behandling av perifer neuropatisk smärta, såsom smärtsam diabetesneuropati och postherpetisk neuralgi, har effekt och säkerhet inte undersökts i kliniska studier under längre behandlingsperioder än 5 månader. Om en patient med perifer neuropatisk smärta behöver behandling under längre tid än 5 månader, bör den behandlande läkaren bedöma patientens kliniska status och besluta om behovet av tilläggsbehandling.

Instruktioner för alla indikationsområden

Hos patienter med dåligt allmäntillstånd, t.ex. låg kroppsvikt, efter organtransplantation etc., bör dosen titreras långsammare, antingen genom svagare styrkor eller genom längre intervaller mellan dosökningsarna.

Äldre (över 65 år)

Äldre patienter kan kräva dosjustering på grund av att njurfunktionen försämras med stigande ålder (se Tabell 2). Somnolens, perifert ödem och asteni kan förekomma mer frekvent hos äldre.

Försämrad njurfunktion

Dosjustering rekommenderas för patienter med försämrad njurfunktion enligt Tabell 2 och/eller för dem som genomgår hemodialys. Gabapentin 100 mg kapslar kan användas för att följa dosrekommendationer till patienter med njurinsufficiens.

Tabell 2	
DOSEERING AV GABAPENTIN TILL VUXNA, BASERAT PÅ NJURFUNKTION	
Kreatininclearance (ml/minut)	Total dygnsdos ^a (mg/dag)
≥ 80	900 - 3 600
50 - 79	600 - 1 800
30 - 49	300 - 900
15 - 29	150 ^b - 600
< 15 ^c	150 ^b - 300

^a Den totala dygnsdosen ska administreras fördelat på tre dostillfällen. Reducerade doseringar gäller för patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 79 ml/minut).

^b Dygnsdosen på 150 mg ska administreras som 300 mg varannan dag.

^c För patienter med kreatininclearance < 15 ml/minut ska dygnsdosen minskas i förhållande till kreatininclearance (t.ex. ska patienter som har kreatininclearance 7,5 ml/minut erhålla halva dygnsdosen jämfört med patienter som har kreatininclearance 15 ml/minut).

Användning hos patienter som genomgår hemodialys

För anuriska patienter som genomgår hemodialys, och som aldrig tidigare har fått gabapentin, rekommenderas en laddningsdos på 300 - 400 mg, följt av 200 - 300 mg gabapentin efter varje 4-timmarsbehandling med hemodialys. Dialysfria dagar ska patienten inte behandlas med gabapentin.

För patienter med nedsatt njurfunktion, och som genomgår hemodialys, ska underhållsdosen av gabapentin baseras på dosrekommendationerna i Tabell 2. Förutom underhållsdosen rekommenderas en tilläggsdos på 200 - 300 mg efter varje 4-timmarsbehandling med hemodialys.

Administreringssätt

För oral användning.

Gabapentin kan intas oberoende av föda. Gabapentinpreparatet ska sväljas helt tillsammans med tillräckligt med vätska (t.ex. ett glas vatten).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpmäne 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 nekroly (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 lätt ökad risk för suicidtankar och självmordsbeteende. Mekanismen för denna risk är inte känd. Fall av suicidtankar och självmordsbeteende har observerats hos patienter som behandlats med gabapentin efter marknadsintroduktion (se avsnitt 4.8).

Patienter (och deras vårdgivare) bör rådas till att kontakta läkare om tecken på suicidtankar och självmordsbeteende uppstår. Patienterna ska övervakas för tecken på suicidtankar och självmordsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Utsättande av behandlingen med gabapentin ska övervägas vid förekomst av suicidtankar och självmordsbeteende.

Akut pankreatit

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

Epileptiska krampfall

Även om inget tyder på en rebound-effekt vid behandling med gabapentin, kan abrupt utsättande av antiepileptika hos patienter med epilepsi framkalla *status epilepticus* (se avsnitt 4.2).

Liksom med andra antiepileptika, kan vissa patienter uppleva en ökning av antalet anfall eller uppkomst av nya typer av anfall med gabapentin.

Liksom med andra antiepileptika lyckas sällan försök med att avsluta samtidig, annan otillräcklig antiepileptikabehandling för att erhålla gabapentin monoterapi.

Gabapentin bedöms inte vara effektivt vid primära generaliseraade anfall, såsom absenser, och kan hos vissa patienter förvärra dessa anfall. Därför bör försiktighet iakttas vid användning av gabapentin hos patienter med blandade anfall, inklusive absenser.

Yrsel, somnolens, medvetandeförlust, förvirring och sänkt mental prestationsförmåga

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 sänkt mental prestationsförmåga. 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, 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 dosen av samtidigt administrerat CNS-depressivt 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, nested fall-kontroll-observationsstudie hos opioidanvändare associerades samtidig förskrivning av opioider och gabapentin med en ökad risk för opioidrelaterad död jämfört med förskrivning av enbart opioider [justerad oddskvot (aOR), 1,49 (95 % KI: 1,18 - 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)

Inga systematiska studier har utförts med gabapentin på patienter över 65 år. I en dubbelblind studie på patienter med neuropatisk smärta, förekom somnolens, perifert ödem och asteni i något högre frekvens hos patienter över 65 år än hos yngre patienter. Bortsett från dessa fynd tyder inga kliniska undersökningar inom denna åldersgrupp på en annorlunda biverkningsprofil än den som iakttagits hos yngre patienter.

Pediatrisk population

Långtidseffekterna (mer än 36 veckor) av gabapentinbehandling på inlärning, intelligens och utveckling hos barn och ungdomar har inte studerats tillräckligt. Nyttan med långtidsbehandling måste därför vägas mot den potentiella risken.

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 symptom 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 symptomen 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).

Laboratorietester

Falskt positiva resultat kan erhållas vid semikvantitativ bestämning av totalt proteinvärde i urinen vid tester med mätsticka. Verifiering av en sådant positivt mätsticksresultat med hjälp av en metod som bygger på en annan analysprincip rekommenderas därför, t.ex. Biuret-metoden, turbidimetri eller färgbindning, alternativt att dessa metoder används redan från början.

Hjälpmännen

Laktos

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

4.5 Interaktioner med andra läke medel och övriga interaktioner

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

I en studie med friska frivilliga (N = 12) ökade genomsnittligt AUC för gabapentin med 44 %, när en 60 mg morfinkapsel med kontrollerad frisättning gavs 2 timmar före en 600 mg gabapentinkapsel, jämfört med om gabapentin gavs utan tillägg av morfin. Patienter som behöver samtidig behandling med opioider ska därför monitoreras noggrant vad avser tecken på CNS-depression, såsom somnolens, sedering och andningsdepression, och gabapentin- eller opioiddosen ska minskas i enlighet därmed.

Gabapentin interagerar ej med fenobarbital, fenytoin, valproinsyra eller karbamazepin.

Steady-state farmakokinetiken för gabapentin är lika för friska försökspersoner och epilepsipatienter som behandlas med ovan nämnda epilepsiläkemedel.

Samtidig administrering av gabapentin och perorala antikonceptionella medel med noretisteron och/eller etinylöstradiol påverkar inte heller steady-state kinetiken för något av innehållsämnena.

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

Utsöndringen av gabapentin via njurarna påverkas ej av probenecid.

En liten minskning av utsöndringen av gabapentin via njurarna har observerats vid samtidigt intag tillsammans med cimetidin, men förväntas inte ha någon klinisk betydelse.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Risker relaterade till epilepsi och antiepileptika i allmänhet

Risken för medfödda defekter ökar med en faktor på 2 - 3 hos barn till mammor som behandlas med antiepileptika. De oftast rapporterade defekterna är kluven läpp, kardiovaskulära missbildningar och neuralrörssdefekter. Behandling med flera antiepileptika kan associeras med en större risk för kongenitala missbildningar än monoterapi. Det är därför viktigt att monoterapi ges i så stor utsträckning som möjligt. Diskussion tillsammans med en specialist bör erbjudas kvinnor som önskar bli gravida eller som är i fertil ålder, och behovet av antiepileptikabehandling ska ses över när en kvinna planerar graviditet.

Antiepileptikabehandling får inte avbrytas plötsligt, eftersom detta kan resultera i genombrottsanfall och leda till allvarliga konsekvenser för både mamman och barnet. Förseenad utveckling har i sällsynta fall iakttagits hos barn till mammor med epilepsi. Det är inte möjligt att avgöra om förseningen i utveckling orsakats av genetiska eller sociala faktorer, av moderns epilepsi eller av antiepileptikabehandlingen.

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 vid graviditet, såvida inte den potentiella nyttan för modern klart överväger den potentiella risken för fostret.

Ingen definitiv slutsats kan dras huruvida gabapentin har ett kausalt samband med en ökad risk för kongenitala 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 bröstmjölk. Eftersom effekten på det ammade barnet är okänd, ska försiktighet iakttas när gabapentin ges till ammande kvinnor. Gabapentin ska ges till ammande kvinnor endast om nyttan klart överväger riskerna.

Fertilitet

Ingen effekt på fertiliteten har observerats i djurstudier (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Gabapentin kan ha mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Gabapentin påverkar centrala nervsystemet och kan orsaka dåsighet, yrsel eller andra relaterade symtom. Även om symtomen bara är milda eller måttliga, kan dessa biverkningar eventuellt vara farliga för patienter som framför fordon eller använder maskiner. Detta gäller särskilt i början av behandlingen och efter dosökning.

4.8 Biverkningar

De biverkningar som iakttagits under kliniska studier av epilepsi (tilläggsbehandling och monoterapi) och neuropatisk smärta framgår av nedanstående tabell som är indelad enligt organssystem och frekvensgrupp [mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000, < 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000; < 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$)]. Om en biverkning har haft olika frekvenser i kliniska studier, har den tilldelats den högsta, rapporterade frekvensen.

Ytterligare biverkningar som inrapporterats efter att produkten introducerats på marknaden är inkluderade med frekvensen ”ingen känd frekvens” (kan inte beräknas från tillgängliga data) i kursiv stil i tabellen nedan.

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna enligt minskande allvarlighetsgrad.

Organssystem	Biverkningar
Infektioner och infestationer	
Mycket vanliga	virusinfektioner
Vanliga	lunginflammation, luftvägsinfektion, urinvägsinfektion, infektion, otitis media
Blodet och lymfssystemet	
Vanliga	leukopeni
Ingen känd frekvens	<i>trombocytopeni</i>
Immunsystemet	
Mindre vanliga	allergiska reaktioner (t.ex. urtikaria)
Ingen känd frekvens	<i>överkänslighetssyndrom (en systemisk reaktion med varierande uttryck som kan inkludera feber, utslag, hepatit, lymfadenopati, eosinofili och ibland andra tecken och symptom), anafylaktisk reaktion (se avsnitt 4.4)</i>
Metabolism och nutrition	
Vanliga	aptitlöshet, ökad aptit
Mindre vanliga	hyperglykemi (ses oftast hos patienter med diabetes)
Sällsynta	hypoglykemi (ses oftast hos patienter med diabetes)
Ingen känd frekvens	<i>hyponatremi</i>
Psykiska störningar	
Vanliga	fientlighet, förvirring och emotionell labilitet, depression, ångest, nervositet, onormala tankar

Organsystem	Biverkningar
Mindre vanliga	agitation
Ingen känd frekvens	<i>suicidtankar, hallucinationer, läkemedelsberoende</i>
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	sommolens, yrsel, ataxi
Vanliga	kramper, hyperkinesi, dysartri, amnesi, tremor, insomnia, huvudvärk, förfinnimelser som t.ex. parestesi, hypestesi, onormal koordinationsförmåga, nystagmus, ökade/minskade eller frånvaro av reflexer
Mindre vanliga	hypokinesi, sänkt mental prestationsförmåga
Sällsynta	medvetandeförlust
Ingen känd frekvens	<i>andra rörelserubbningar (t.ex. koreoatetos, dyskinesi, dystoni)</i>
Ögon	
Vanliga	synstörningar som t.ex. amblyopi, diplopi
Öron och balansorgan	
Vanliga	vertigo
Ingen känd frekvens	<i>tinnitus</i>
Hjärtat	
Mindre vanliga	hjärtklappning
Blodkärl	
Vanliga	hypertoni, vasodilatation
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	
Vanliga	dyspné, bronkit, faryngit, hosta, rinit
Sällsynta	andningsdepression
Magtarmkanalen	
Vanliga	kräkningar, illamående, dentala avvikelse, gingivit, diarré, buksmärta, dyspepsi, förstopning, mun- eller halstorrhett, flatulens
Mindre vanliga	dysfagi
Ingen känd frekvens	<i>pankreatit</i>
Lever och gallvägar	
Ingen känd frekvens	<i>hepatit, gulsort</i>
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	ansiktsödem, purpura (oftast beskrivet som blåmärken efter fysiskt trauma), utslag, pruritus, akne
Ingen känd frekvens	<i>Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, angioödem, erytema multiforme, alopeci, läkemedelsutlöst utslag med eosinofili och systemiska symptom (DRESS; se avsnitt 4.4)</i>
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga	artralgi, myalgi, ryggsmärta, ryckningar
Ingen känd frekvens	<i>rabdomyolys, myoklonus</i>
Njurar och urinvägar	
Ingen känd frekvens	<i>akut njursvikt, inkontinens</i>
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Vanliga	impotens
Ingen känd frekvens	<i>brösthypertrofi, gynekomasti, sexuell dysfunktion (inklusive förändrad libido, ejakulationsrubbningar och anorgasmi)</i>

Organsystem	Biverkningar
Allmänna symptom och/eller symptom vid administrationssättet	
Mycket vanliga	utmattning, feber
Vanliga	perifert ödem, gånggrubbing, asteni, smärta, sjukdomskänsla, influensaliknande symptom
Mindre vanliga	generaliserat ödem
Ingen känd frekvens	<i>utsättningsreaktioner*, bröstmärta. Plötsliga, oförklarliga dödsfall har rapporterats, där eventuellt orsakssamband med gabapentinbehandling inte har fastställts</i>
Undersökningar	
Vanliga	minskat antal vita blodkroppar, viktuppgång
Mindre vanliga	förhöjda leverfunktionstester ASAT, ALAT och bilirubin
Ingen känd frekvens	<i>förhöjt blodkreatinfosfokinas</i>
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	
Vanliga	olycksfall, frakturer, skrubbsår
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 symptomen 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 genomgår hemodialys på grund av terminal njursvikt har myopati med förhöjda kreatinkinasvärdet rapporterats.

Luftvägsinfektioner, *otitis media*, kramper och bronkit rapporterades endast i kliniska studier på barn. Därutöver var aggressivt beteende och hyperkinesi vanligen rapporterade 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 nyttariskförhållande. 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.

4.9 Överdosering

Gabapentindoser upp till 49 g har inte inneburit akut, livshotande intoxikation. Symtom vid överdosering är yrsel, dubbelseende, sluddrigt tal, dåsighet, medvetandeförlust, letargi och mild diarré. Alla patienter återhämtade sig helt efter behandling som understödde de vitala funktionerna. Den minskade absorptionen av gabapentin vid högre doser kan begränsa upptaget av läkemedlet vid överdoseringstillfället och således minimera toxiciteten till följd av överdosering.

Överdoser av gabapentin, i synnerhet i kombination med andra CNS-dämpande läkemedel, kan resultera i koma.

Även om gabapentin, enligt tidigare erfarenhet, kan avlägsnas via hemodialys, är detta vanligen inte nödvändigt. Emellertid kan hemodialys vara indicerat hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion.

Peroral letal dos av gabapentin identifierades inte hos mus och råtta som fick doser upp till 8 000 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 GABA A- eller GABA B-receptorer och påverkar inte metabolismen av GABA. Det binder inte till receptorer för andra neurotransmitter 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 några andra 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 neurotransmitter i vissa områden i det 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 hjärncentralen genom interaktioner med nedåtgående smärthämmande banor. Betydelsen av dessa prekliniska egenskaper för den kliniska verkan hos människan är okänd.

Klinisk effekt och säkerhet

I en klinisk studie med tilläggsbehandling hos barn i åldern 3 - 12 år med partiella anfall visades en numerisk men inte statistiskt signifikant skillnad i $\geq 50\%$ responderfrekvens till fördel för gabapentin jämfört med placebo. Ytterligare *post-hoc*-analyser av svarsfrekvens per ålder visade ingen statistiskt signifikant effekt av ålder, antingen som kontinuerlig eller dikotom variabel (åldersgrupp 3 - 5 och 6 - 12 år).

Data från denna *post-hoc*-analys är summerad i tabellen nedan:

Respons ($\geq 50\%$ förbättring) baserat på 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 var definierad som alla patienter vilka var randomiserade till studiemedicinering och som hade utvärderingsbara dagböcker för anfall under 28 dagar både vid baseline och under den dubbel-blinda fasen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter peroral 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 hos en 300 mg kapsel är cirka 60 %. Samtidigt födointag, inkluderande fettrik mat, visar ingen kliniskt signifikant påverkan på gabapentins farmakokinetik.

Gabapentins farmakokinetik påverkas inte av upprepad administrering. Fastän plasmakoncentrationerna av gabapentin vanligen låg mellan 2 µg/ml och 20 µg/ml i kliniska studier, var dessa koncentrationer inte prediktiva för säkerhet och effekt. Parametrar över farmakokinetiken visas i Tabell 3.

Tabell 3

Översikt över gabapentins genomsnittliga farmakokinetiska parametrar (% CV, variationskoefficient) 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 (0-8) µg•timme/ml	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
Ae % (%)	NA	NA	47,2	(25)	34,4	(37)

C_{max} = Maximal plasmakoncentration vid steady-state

t_{max} = Tid för C_{max}

T_{1/2} = Eliminationsfasens halveringstid

AUC (0-8) = Ytan under plasmakoncentration/tid-kurvan vid steady-state från 0-8 timmar efter administreringen

Ae% = Andel av dosen som utsöndras oförändrat i urin från 0 - 8 timmar efter administreringen

NA = Ej tillgängligt (Not Available)

Distribution

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

Metabolism

Inget tyder på att gabapentin metaboliseras hos mänskliga. Gabapentin inducerar inte hepatiska MFO-enzymen ("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 - 7 timmar.

Hos äldre patienter och patienter med nedsatt njurfunktion är gabapentins plasmaclearance reducerad. Gabapentins utsöndringshastighet, plasmaclearance och njurclearance är direkt proportionella mot kreatininclearance.

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

Gabapentins farmakokinetik hos barn bedömdes 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, pediatriska individer i åldrarna 1 till 48 månader observerades en ungefär 30 % lägre exponering (AUC), lägre C_{max} och högre clearance i förhållande till kroppsvikt jämfört med tillgängliga rapporterade data för barn över 5 år.

Linjäritet/icke-linjäritet

Gabapentins biotillgänglighet (fraktion av absorberad dos) minskar med ökande dos, vilket indikerar icke-linjäritet mot de farmakokinetiska parametrarna, inkluderande parametern för biotillgänglighet (F), t.ex. Ae%, CL/F, Vd/F. Eliminationsfarmakokinetiken (parametrar för farmakokinetik som inte omfattar F, som t.ex. CL_r och T_{1/2}), beskrivs bäst genom linjär farmakokinetik. Plasmakoncentrationerna av gabapentin vid steady-state kan förutsägas av data från enkeldos.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Karcinogenicitet

Gabapentin gavs i två år till mus tillsammans med föda i doserna 200 mg, 600 mg och 2 000 mg/kg och dag samt till råtta i doserna 250 mg, 1 000 mg och 2 000 mg/kg och dag. En statistiskt signifikant ökning av antalet fall av acinärzellstumörer i pankreas observerades hos hanråttor endast efter den högsta dosen. De maximala plasmakoncentrationerna av läkemedlet i råtta vid doser på 2 000 mg/kg/dag är 10 gånger högre än plasmakoncentrationerna hos mänskliga som fått 3 600 mg/dag. Acinärzellstumörerna i pankreas hos hanråttor var av låggradig malignitet. De påverkade inte överlevnaden, metastaserade inte och spröds inte till omgivande vävnader, utan liknade dem som sågs hos kontrollerna. Betydelsen av dessa acinärzellstumörer i pankreas hos hanråttor för den karcinogena risken för mänskliga är inte klarlagd.

Mutagenicitet

Gabapentin har inte visat sig vara genotoxiskt. Det var inte mutagent *in vitro* i standardstudier av bakteriella celler eller däggdjursceller. Gabapentin orsakade inte strukturella kromosomavvikeler hos däggdjursceller *in vitro* eller *in vivo*, och orsakade inte mikrokärnbildning i benmärgen hos hamster.

Effekt på fertilitet

Inga negativa effekter på fertiliteten eller reproduktionen har iakttagits hos råtta vid doser upp till 2 000 mg/kg (cirka 5 gånger högre än den maximala dagliga dosen till mänskliga, baserat på mg/m² kroppsytta).

Teratogenicitet

Gabapentin ökade inte antalet missbildningar jämfört med kontroller hos avkomman till mus, råtta eller kanin vid upp till 50, 30 respektive 25 gånger högre maternella doser än dygnsdosen på 3 600 mg till mänskliga (4, 5 respektive 8 gånger dygnsdosen till mänskliga, baserat på mg/m²).

Gabapentin orsakade födröjd benbildung i skalle, vertebra och i främre och bakre extremiteterna hos gnagare, vilket tydde på hämmad fostertillväxt. Dessa effekter uppkom när dräktiga möss fick perorala doser på 1 000 mg eller 3 000 mg/kg/dag under organogenesen och hos råttor som fick 2 000 mg/kg före och under parning och genom hela dräktigheten. Dessa doser är cirka 1 - 5 gånger högre än dosen 3 600 mg till mänskliga, baserat på mg/m².

Ingen påverkan har observerats hos dräktiga möss som fick 500 mg/kg/dag (cirka halva dygnsdosen jämfört med mänskliga, baserat på mg/m²).

Ökad förekomst av hydrouretär och/eller hydronefros har iakttagits hos råtta som fått 2 000 mg/kg/dag i en fertilitets- och allmän reproduktionsstudie, 1 500 mg/kg/dag i en teratologistudie samt 500 mg, 1 000 mg och 2 000 mg/kg och dag i en perinatal och postnatal studie. Betydelsen av dessa fynd är inte känd, men de har associerats med födröjd utveckling. Dessa doser är också cirka 1 - 5 gånger högre än dosen 3 600 mg till mänskliga, baserat på mg/m².

I en teratologisk studie på kanin sågs ökad förekomst av postimplantationsförlust hos dräktiga kaniner vid doser på 60 mg, 300 mg och 1 500 mg/kg/dag vid organogenes. Dessa doser var cirka 0,3 till 8 gånger högre

än dygnsdosen 3 600 mg till människa, baserat på mg/m². Säkerhetsmarginalerna är otillräckliga för att kunna utesluta risken för dessa effekter hos människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälvpämnen

Kapselinnehåll

Laktos

Majsstärkelse

Talk

Kapselskal

Gelatin

Titandioxid (E171)

Gul järnoxid (E172)

Röd järnoxid (E172) (endast i kapslarna på 400 mg)

Trycksvärta

Shellack

Propylenglykol

Ammoniak

Kaliumhydroxid

Svart järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

HDPE-tablettburk (endast 300 mg)

Hållbarhet i öppnad förpackning: 6 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Blisterförpackningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen.

HDPE-tablettburkar (endast 300 mg)

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/Al-blister.

HDPE-tablettburk (endast 300 mg).

Förpackningsstorlekar:

Blister:

10, 20, 20x1, 50, 60x1, 90, 100, 100x1, 200 (2x100), 250, 500 (5x100) och 1 000 (10x100) hårdare kapslar.

Burk med kapslar på 300 mg:
100 hårda kapslar

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Gabapentin ratiopharm 300 mg: 17814
Gabapentin ratiopharm 400 mg: 17815

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 4.4.2003
Datum för den senaste förnyelsen: 4.2.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

12.1.2023