

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN 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 vedetöntä laktoosia.

Yksi 400 mg kova kapseli sisältää 90 mg vedetöntä laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, 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. 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 yleistyviä (ks. 5.1).

Gabapentiini on tarkoitettu monoterapiaan aikuisilla ja vähintään 12-vuotiailla nuorilla esiintyviin paikallisalkuisiin (partiaalisiin) epilepsia-kohtauksiin, 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-vuotiaille nuorille. Annostusohjeet alle 12-vuotiaille lapsille on annettu erillisen alaotsikon alla jäljempänä tässä kohdassa. Annoksiin, joita on vaikea toteuttaa näiden kapselien avulla, löytyy markkinoilta myös muita vahvuuksia 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 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 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 kliinisissä pitkäaikaistutkimuksissa jopa 4 800 mg:n vuorokausiannokset ovat olleet hyvin siedettyjä. Kokonaisvuorokausiannos on jaettava kolmeen kerta-annokseen, joiden antoväli saa olla enintään 12 tuntia kohtauskontrollin säilyttämiseksi.

#### *Vähintään 6-vuotiaat lapset:*

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

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

### Perifeerinen neuropaattinen kipu

#### *Aikuiset*

Hoidon voi aloittaa suurentamalla annoksen taulukossa 1 esitetyllä tavalla. Vaihtoehtoisesti aloitusannoksena voi antaa 900 mg/vrk jaettuna kolmeen samansuuruiseen annokseen. Tämän jälkeen annosta voi suurentaa potilaan yksilöllisen vasteen ja sietokyvyn perusteella 300 mg/vrk:n kerta-annoksin 2–3 päivän välein, kunnes saavutetaan enimmäisannos, 3 600 mg/vrk. Yksittäistapauksissa gabapentiiniannostuksen suurentaminen on ehkä tehtävä tätä hitaammin. Vuorokausiannoksen 1 800 mg saavuttaminen vie vähintään yhden viikon, vuorokausiannoksen 2 400 mg yhteensä 2 viikkoa ja vuorokausiannoksen 3 600 mg yhteensä 3 viikkoa.

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

### Kaikkia käyttöaiheita koskeva ohje

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

#### lääkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)

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

#### Munuaisten vajaatoimintapotilaat

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

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

<sup>a</sup>Kokonaisvuorokausiannos annetaan jaettuna kolmeen annokseen. 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

Hemodialyysihoidoa 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 dialyysihoidoa ei anneta, potilaalle ei tule antaa gabapentiinia.

Hemodialyysihoidosta 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.

Gabapentiiniä voi ottaa joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Gabapentiinivalmiste on nieltävä kokonaisuudessaan nesteen (esim. vesilasillisen) kera.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

#### 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 kehoitettava keskeyttämään gabapentiinin käyttö ja hakeutumaan heti lääkärin hoitoon, jos heillä

on anafylaksian oireita tai löydöksiä.

#### Itsetuhoiset ajatukset ja itsetuhoisen käyttäytyminen

Potilailla, joita on hoidettu epilepsialäkkeillä eri käyttöaiheissa, on ilmoitettu itsetuhoisia ajatuksia ja itsetuhoista käyttäytymistä. Meta-analyysi koskien epilepsialäkkeiden 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. 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. 4.2).

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

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

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

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

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

#### Samanaikainen käyttö opioidien kanssa

Opioidihoitoa samanaikaisesti tarvitsevia potilaita on seurattava tarkoin keskushermoston suppresioon 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 keskushermoston toimintaa lamaavia lääkkeitä, sekä vanhuksilla voi olla muita suurempi riski saada tämä vakava haittavaikutus. Annoksen muuttaminen voi olla näillä potilailla tarpeen.

#### Iäkkäiden (yli 65-vuotiaiden) potilaiden hoito

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 suurentaminen ja lääketoleranssin kehittyminen.

#### Lääkeaineeseen liittyvä eosinofiilinen ihottuma systeemioireineen (DRESS)

Potilailta, jotka käyttävät epilepsialääkkeitä gabapentiini mukaan lukien, on raportoitu vakavia, hengenvaarallisia, yleistyneitä yliherkkyysoireita, kuten lääkeaineeseen liittyvä eosinofiilinen ihottuma systeemioireineen (DRESS) (ks. kohta 4.8).

On tärkeää havaita, että yliherkkyysoireiden varhaisia oireita, kuten kuumetta tai imusolmukkeiden suurenemista voi ilmetä, vaikka ihottumaa ei olisikaan. Jos näitä oireita ilmenee, potilaan tilanne on arvioitava välittömästi. Gabapentiinin käyttö on lopetettava, jos muuta syytä oireille ei löydetä.

#### 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.

#### Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

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

Gabapentiinin ja opioidien käyttöön liittyviä hengityslama- ja/tai sedaatiotapauksia on ilmoitettu ns. spontaaneissa ja kirjallisuusraporteissa. Joidenkin raporttien kirjoittajat pitivät tätä erityisenä huolenaiheena gabapentiinin ja opioidien yhdistelmää käytettäessä; etenkin, jos potilaat ovat 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 alumiiniamia 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 epilepsia-kohtauksiin, 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

Gabapentiinin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole riittävästi tietoa.

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 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 imettävälle äideille vain, jos hyödyt ovat selkeästi suuremmat kuin riskit.

##### **Hedelmällisyys**

Eläinkokeissa ei ole 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**

Kliinisissä epilepsiaa (lisälääkehoito ja monoterapia) ja neuropaattista kipua koskeneissa tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset on ryhmitelty seuraavassa elinjärjestelmittäin ja yleisyysluokittain (hyvin yleiset

( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $\leq 1/100$ ), harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $\leq 1/1\ 000$ ) ja hyvin harvinaiset ( $< 1/10\ 000$ ). 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>Haittavaikutus</b>
<b>Infektiot</b>	
Hyvin yleiset:	virusinfektiot
Yleiset:	keuhkokuume, hengitystieinfektiot, virtsatieinfektiot, infektiot, välikorvan tulehdus
<b>Veri ja imukudos</b>	
Yleiset:	leukopenia
Yleisyys tuntematon:	<i>trombosytopenia</i>
<b>Immuunijärjestelmä</b>	
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</i>
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	
Yleiset:	ruokahaluttomuus, lisääntynyt ruokahalu
Melko harvinaiset:	hyperglykemia (esiintyy yleisimmin diabeetikoilla)
Harvinaiset:	hypoglykemia (esiintyy yleisimmin diabeetikoilla)
Yleisyys tuntematon:	<i>hyponatremia</i>
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	
Yleiset:	vihamielisyys, sekavuus ja tunne-elämän epävakaus, masennus, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, ajatteluun liittyvät poikkeavuudet
Melko harvinaiset:	<i>agitaatio</i>
Yleisyys tuntematon:	<i>aistiharhat</i>
<b>Hermosto</b>	
Hyvin yleiset:	uneliaisuus, heitehuimaus, ataksia
Yleiset:	kouristukset, hyperkinesiat, dysartria, muistinmenetyt, vapina, unettomuus, päänsärky; erilaiset tuntohäiriöt, kuten parestesiat ja hypestesia; koordinaatiokyvyn häiriöt, nystagmus; lisääntyneet, vähentyneet tai puuttuvat refleksit
Melko harvinaiset:	hypokinesia, henkisen suorituskyvyn heikkeneminen
Harvinaiset:	tajunnanmenetyt
Yleisyys tuntematon:	<i>muut liikehäiriöt (esim. koreoatetoosi, dyskinesia, dystonia)</i>
<b>Silmät</b>	
Yleiset:	näköhäiriöt, kuten heikkonäköisyys, kaksoiskuvat
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	
Yleiset:	kiertohuimaus
Yleisyys tuntematon:	<i>tinnitus</i>
<b>Sydän</b>	
Melko harvinaiset:	sydämentykytys
<b>Verisuonisto</b>	
Yleiset:	kohonnut verenpaine, vasodilataatio
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
Yleiset:	hengenahdistus, bronkiitti, faryngiitti, yskä, riniitti
Harvinaiset:	hengityslama

<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Yleiset:	oksentelu, pahoinvointi, hampaisiin liittyvät poikkeavuudet, ientulehdus, ripuli, vatsakivut, dyspepsia, ummetus, kuiva suu tai kurkku, ilmavaivat
Melko harvinainen:	dysfagia
Yleisyys tuntematon:	<i>haimatulehdus</i>
<b>Maksa ja sappi</b>	
Yleisyys tuntematon:	<i>maksatulehdus, keltatauti</i>
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	
Yleiset:	kasvojen turvotus; purppura, jota useimmiten kuvataan fyysisestä traumasta johtuvina mustelmina; ihottuma, kutina, akne
Yleisyys tuntematon:	<i>Stevens-Johnsonin oireyhtymä, angioedeema, erythema multiforme, alopesia, lääkeaineeseen liittyvä eosinofiilinen ihottuma systeemioireineen (DRESS) (ks. kohta 4.4)</i>
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
Yleiset:	nivelkivut, lihaskivut, selkäkipu, lihasnykäykset
Yleisyys tuntematon:	<i>rabdomyolyysi, myoklonus</i>
<b>Munuaiset ja virtsatie</b>	
Yleisyys tuntematon:	<i>akuutti munuaisten vajaatoiminta, virtsanpidätyskyvyttömyys</i>
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	
Yleiset:	impotenssi
Yleisyys tuntematon:	<i>rintarauhasen hypertrofia, gynekomastia, seksuaaliset toimintahäiriöt (mukaan lukien libidon muutokset, ejakulaatiohäiriöt ja anorgasmia)</i>
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Hyvin yleiset:	uupumus, kuume
Yleiset:	perifeerinen turvotus, tavallisesta poikkeava askellus, astenia, kipu, sairautentunne, vilustumisenkaltaiset oireet
Melko harvinaiset:	yleistynyt turvotus
Yleisyys tuntematon:	<i>vieroitusoireet (useimmiten ahdistuneisuus, unettomuus, pahoinvointi, kivut, hikoilu), rintakivut. Selittämättömiä äkkikuolemantapauksia on raportoitu, mutta syy-yhteyttä gabapentiinihoitoon ei ole vahvistettu.</i>
<b>Tutkimukset</b>	
Yleiset:	alentunut veren valkosolujen määrä, painon nousu
Melko harvinaiset:	maksan toimintakokeiden ASAT-, ALAT- ja bilirubiiniarvojen nousu
Yleisyys tuntematon:	<i>kohonnut kreatiniinifosfokinaasipitoisuus veressä</i>
<b>Vammat ja myrkytykset</b>	
Yleiset:	tapaturmat, murtumat, nirhaumat
Melko harvinaiset:	kaatuminen

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

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

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden 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  
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, 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. Gabapentiinilla ei ole affiniteettia GABAA- eikä GABAB-reseptoreihin, eikä se myöskään muuta GABA:n metaboliaa. Se ei sitoudu aivojen muihin välittäjäainereseptoreihin, eikä se ole vuorovaikutuksessa natriumkanavien kanssa. Gabapentiini sitoutuu voimakkaasti jänniteherkkien kalsiumkanavien  $\alpha 2\delta$  (alfa2-delta) -alaysikköön. On arveltu, 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 eläinkokeiden kipumalleissa. On arveltu, että gabapentiinin sitoutuminen  $\alpha 2\delta$ -alaysikköön 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 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 -lisäanalyyseissä iällä ei todettu tilastollisesti merkitsevää vaikutusta sen paremmin jatkuvana kuin kaksoisarvoisenakaan muuttujana (ikäryhmät 3–5 v ja 6–12 v).

Yhteenveto post hoc -lisäanalyyseistä tuloksista:

Vaste ( $\geq 50$ % parempi) hoito- ja ikäryhmittäin MITT*-populaatioissa			
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

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

## 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)	
	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)
$T_{1/2}$ (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

$T_{1/2}$  = 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 lääkemetaaboliasta 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. 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/Epälineaarisuus

Gabapentiinin biologinen hyötyosuus (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 sisälly, 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 sekoitettuna 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 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 maligniteetiltään 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  $mg/m^2$ -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 (kaniini) kertaa

suurempia kuin ihmisen 3 600 mg:n vuorokausiannos (4, 5 ja 8 kertaa suurempia kuin mg/m<sup>2</sup>-pohjalta laskettu ihmisen vuorokausiannos).

Gabapentiini hidasti kallon, selkärangan ja etu- sekä takaraajojen luutumista jyrsijöillä, 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 500, 1 000 tai 2 000 mg/kg ennen parittelua, parittelukauden aikana ja koko tiineyden ajan. Nämä annokset ovat noin 1–5 kertaa suurempia kuin ihmiselle mg/m<sup>2</sup>-pohjalta laskettu 3 600 mg:n vuorokausiannos.

Tiineillä hiirillä ei havaittu mitään vaikutuksia annoksella 500 mg/kg/vrk (noin ½ ihmiselle mg/m<sup>2</sup>-pohjalta lasketusta 3 600 mg:n vuorokausiannoksesta).

Rotilla havaittiin virtsanjohtimen nestelaahtumien 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/m<sup>2</sup>-pohjalta laskettu 3 600 mg:n vuorokausiannos.

Kaniineilla tehdyssä teratologisessa tutkimuksessa sikiömenetysten ilmaantuvuus implantaation jälkeen lisääntyi, kun kaniiniemioille 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**

*Kapselin sisältö:*

Vedetön 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 Kesto aika**

3 vuotta

HDPE-purkki (vain 300 mg)  
Avatun purkin kesto aika: 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 pakkauskoko (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**

4.4.2003

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

20.5.2021

## 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.

Hjälpämne med känd effekt:

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

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

För fullständig förteckning över hjälpämnena, 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 administreringsätt

##### 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		
DOSERINGSSCHEMA – 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 ökas 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 dosökningarna.

### Äldre patienter (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	
DOSERING AV GABAPENTIN TILL VUXNA, BASERAT PÅ NJURFUNKTION	
Kreatininclearance (ml/minut)	Total dygnsdos <sup>a</sup> (mg/dag)
≥ 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 ska administreras fördelat på tre dostillfällen. Reducerade doseringar gäller för patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 79 ml/minut).

<sup>b</sup> Ska administreras som 300 mg varannan dag.

<sup>c</sup> 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 hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### 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.

#### 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 och tillgängliga data utesluter inte en eventuellt ökad risk för gabapentin.



Därför ska patienter övervakas för tecken på suicidtankar och självmordsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) bör rådas till att kontakta läkare om tecken på suicidtankar och självmordsbeteende uppstår.

#### Akut pankreatit

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

#### Epileptiska krampanfall

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 generaliserade anfall, såsom absenser, och kan hos vissa patienter förvärra dessa anfall. Därför bör försiktighet iaktas 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) hos äldre patienter. Det finns även rapporter efter marknadsintroduktion om medvetandeförlust, förvirring och sänkt mental prestationsförmåga. Därför bör patienter rådas att vara försiktiga tills de känner till de potentiella effekterna av läkemedlet.

#### Samtidig användning med opioider

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

#### 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 patienter (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.

#### Pediatrik 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.

#### Missbruk och beroende

Fall av missbruk och beroende har rapporterats efter marknadsintroduktionen. Patienterna bör utvärderas noggrant med avseende på tidigare missbruk och observeras med avseende på eventuella tecken på missbruk av gabapentin, t.ex. att patienten försöker få tag på läkemedel, ökar dosen eller utvecklar tolerans.

#### Läkemedelsutlöst utslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)

Allvarliga, livshotande systemiska överkänslighetsreaktioner såsom läkemedelsutlöst utslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) har rapporterats hos patienter som tagit antiepileptiska läkemedel inklusive gabapentin (se avsnitt 4.8).

Det är viktigt att notera att tidiga tecken på överkänslighet, såsom feber eller lymfadenopati, kan förekomma även om utslagen inte är uppenbara. Om sådana tecken eller symptom förekommer ska patienten bedömas omedelbart. Gabapentin bör avbrytas om en alternativ etiologi för tecknen eller symptomen inte kan fastställas.

#### Laborrietester

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.

#### Detta läkemedel innehåller laktos

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

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

Det finns spontana och litteraturbaserade fallrapporter om andningsdepression och/eller sedering associerat med användning av gabapentin och opioider. I några av dessa rapporter ansåg författarna att detta är ett uttalat problem vid kombination av gabapentin och opioider, i synnerhet hos äldre patienter.

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 innehållsämnen.

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 neuralrörsdefekter. 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. Försenad 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

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med gabapentin saknas.

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 kan förknippas 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.

### **Amning**

Gabapentin utsöndras i bröstmjölk. Eftersom effekten på det ammade barnet är okänd, ska försiktighet iaktas 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 organsystem 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.

<b>Organsystem</b>	<b>Biverkningar</b>
<b>Infektioner och infestationer</b>	
Mycket vanliga	virusinfektioner

<b>Organsystem</b>	<b>Biverkningar</b>
Vanliga	lunginflammation, luftvägsinfektion, urinvägsinfektion, infektion, otitis media
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	
Vanliga	leukopeni
Ingen känd frekvens	<i>trombocytopeni</i>
<b>Immunsystemet</b>	
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 symtom), anafylaktisk reaktion</i>
<b>Metabolism och nutrition</b>	
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>
<b>Psykiska störningar</b>	
Vanliga	fientlighet, förvirring och emotionell labilitet, depression, ångest, nervositet, onormala tankar
Mindre vanliga	agitation
Ingen känd frekvens	<i>hallucinationer</i>
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Mycket vanliga	somnolens, yrsel, ataxi
Vanliga	kramper, hyperkinesi, dysartri, amnesi, tremor, insomnia, huvudvärk, förmimmelser 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>
<b>Ögon</b>	
Vanliga	synstörningar som t.ex. amblyopi, diplopi
<b>Öron och balansorgan</b>	
Vanliga	vertigo
Ingen känd frekvens	<i>tinnitus</i>
<b>Hjärtat</b>	
Mindre vanliga	hjärtklappning
<b>Blodkärl</b>	
Vanliga	hypertoni, vasodilatation
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	
Vanliga	dyspné, bronkit, faryngit, hosta, rinit
Sällsynta	andningsdepression
<b>Magtarmkanalen</b>	
Vanliga	kräkningar, illamående, dentala avvikelser, gingivit, diarré, buksmärta, dyspepsi, förstoppning, mun- eller halstorrhet, flatulens
Mindre vanliga	dysfagi

<b>Organsystem</b>	<b>Biverkningar</b>
Ingen känd frekvens	<i>pankreatit</i>
<b>Lever och gallvägar</b>	
Ingen känd frekvens	<i>hepatit, gulsot</i>
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Vanliga	ansiktsödem, purpura (oftast beskrivet som blåmärken efter fysiskt trauma), utslag, pruritus, akne
Ingen känd frekvens	<i>Stevens-Johnsons syndrom, angioödem, erytema multiforme, alopeci, läkemedelsutlöst utslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS; se avsnitt 4.4)</i>
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	
Vanliga	artralgi, myalgi, ryggsmärta, ryckningar
Ingen känd frekvens	<i>rabdomyolys, myoklonus</i>
<b>Njurar och urinvägar</b>	
Ingen känd frekvens	<i>akut njursvikt, inkontinens</i>
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>	
Vanliga	impotens
Ingen känd frekvens	<i>brösthypertrofi, gynekomasti, sexuell dysfunktion (inklusive förändrad libido, ejakulationsrubbningar och anorgasmi)</i>
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	
Mycket vanliga	utmattning, feber
Vanliga	perifert ödem, gångrubbning, asteni, smärta, sjukdomskänsla, influensaliknande symtom
Mindre vanliga	generaliserat ödem
Ingen känd frekvens	<i>utsättningsreaktioner (främst ångest, insomni, illamående, smärta, svettningar), bröstsmärta. Plötsliga, oförklarliga dödsfall har rapporterats, där eventuellt orsakssamband med gabapentinbehandling inte har fastställts</i>
<b>Undersökningar</b>	
Vanliga	minskat antal vita blodkroppar, viktuppgång
Mindre vanliga	förhöjda leverfunktionstester ASAT, ALAT och bilirubin
Ingen känd frekvens	<i>förhöjt blodkreatinfosfokinase</i>
<b>Skador och förgiftningar</b>	
Vanliga	olycksfall, frakturer, skrubbsår
Mindre vanliga	fallolyckor

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 kreatinkinasvärden 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 nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

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

## 4.9 Överdoser

Gabapentindoser upp till 49 g har inte inneburit akut, livshotande intoxication. Symptom 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 råttor 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: Antiepileptika, 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 metaboliseringen av GABA. Det binder inte till receptorer för andra neurotransmittorer i hjärnan och interagerar inte med natriumkanaler. Gabapentin binder med hög affinitet till subenheten  $\alpha 2\delta$  (alfa-2-delta) hos spänningsstyrda kalciumkanaler och det föreslås att bindning till  $\alpha 2\delta$ -subenheten kan vara relaterad till gabapentins antiepileptiska effekt hos djur. Screening med en bred panel tyder inte på 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 excitoriska neurotransmittorer 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 hjärncentrerna genom interaktioner med nedåtstigande 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 upprepade administrering. Fastän plasmakoncentrationerna av gabapentin vanligen låg mellan 2  $\mu\text{g/ml}$  och 20  $\mu\text{g/ml}$  i kliniska studier, var dessa koncentrationer inte prediktiva för säkerhet och effekt. Parametrar över farmakokinetiken visas i Tabell 3.

Tabell 3

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
<b>C<sub>max</sub> (<math>\mu\text{g/ml}</math>)</b>	4,02	(24)	5,74	(38)	8,71	(29)
<b>t<sub>max</sub> (timmar)</b>	2,7	(18)	2,1	(54)	1,6	(76)
<b>T<sub>1/2</sub> (timmar)</b>	5,2	(12)	10,8	(89)	10,6	(41)
<b>AUC (0-8) <math>\mu\text{g}\cdot\text{timme/ml}</math></b>	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
<b>Ae% (%)</b>	NA	NA	47,2	(25)	34,4	(37)

C<sub>max</sub> = Maximal plasmakoncentration vid steady-state

t<sub>max</sub> = Tid för C<sub>max</sub>

T<sub>1/2</sub> = 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 människa. Gabapentin inducerar inte hepatiska MFO-enzymerna ("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, pediatrika 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.  $CLr$  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 råttor i doserna 250 mg, 1 000 mg och 2 000 mg/kg och dag. En statistiskt signifikant ökning av antalet fall av acinärcellstumörer i pankreas observerades hos hanråttor endast efter den högsta dosen. De maximala plasmakoncentrationerna av läkemedlet i råttor vid doser på 2 000 mg/kg/dag är 10 gånger högre än plasmakoncentrationerna hos människa som fått 3 600 mg/dag. Acinärcellstumörerna i pankreas hos hanråttor var av låggradig malignitet. De påverkade inte överlevnaden, metastaserade inte och spreds inte till omgivande vävnader, utan liknade dem som sågs hos kontrollerna. Betydelsen av dessa acinärcellstumörer i pankreas hos hanråttor för den karcinogena risken för människa är inte klarlagd.

#### Mutagenicitet

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

#### Effekt på fertilitet

Inga negativa effekter på fertiliteten eller reproduktionen har iakttagits hos råttor vid doser upp till 2 000 mg/kg (cirka 5 gånger högre än den maximala dagliga dosen till människa, baserat på  $mg/m^2$  kroppsyta).

#### Teratogenicitet

Gabapentin ökade inte antalet missbildningar jämfört med kontroller hos avkomman till mus, råttor eller kanin vid upp till 50, 30 respektive 25 gånger högre maternella doser än dygnsdosen på 3 600 mg till människa (4, 5 respektive 8 gånger dygnsdosen till människa, baserat på  $mg/m^2$ ).



Gabapentin orsakade fördröjd benbildning 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 500, 1 000 eller 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 människa, baserat på mg/m<sup>2</sup>.

Ingen påverkan har observerats hos dräktiga möss som fick 500 mg/kg/dag (cirka halva dygnsdosen jämfört med människa, baserat på mg/m<sup>2</sup>).

Ökad förekomst av hydrouretär och/eller hydronefros har iakttagits hos råttor 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 fördröjd utveckling. Dessa doser är också cirka 1 - 5 gånger högre än dosen 3 600 mg till människa, baserat på mg/m<sup>2</sup>.

I en teratologisk studie på kanin sågs ökad förekomst av postimplantationsförlust vid maternella doser på 60 mg, 300 mg och 1 500 mg/kg/dag vid organogenes. Dessa doser var cirka 1/4 till 8 gånger högre än dygnsdosen 3 600 mg till människa, baserat på mg/m<sup>2</sup>.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### *Kapselinnehåll*

Vattenfri 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-blisters.  
HDPE-tablettburk (endast 300 mg).

Förpackningsstorlekar:

Blister:  
10, 20, 20x1, 50, 60x1, 90, 100, 100x1, 200 (2x100), 250, 500 (5x100) och 1 000 (10x100) hårda 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**

4.4.2003

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

20.5.2021