

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gabapentin Actavis 300 mg kapseli, kova

Gabapentin Actavis 400 mg kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 300 mg kova kapseli sisältää 300 mg gabapentiinia.

Yksi 400 mg kova kapseli sisältää 400 mg gabapentiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

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

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

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

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Epilepsia

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

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

Perifeerinen neuropaattinen kipu

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

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

Gabapentiinihoidon lopettaminen

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

Epilepsia

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

Aikuiset ja nuoret

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

Vähintään 6-vuotiaat lapset:

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

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

Perifeerinen neuropaattinen kipu

Aikuiset

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

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

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

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

Kaikkia käyttöaiheita koskeva ohje

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

Iäkkäät (yli 65-vuotiaat)

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Taulukko 2	
GABAPENTIINIANNOSTUS AIKUISILLE MUNUAISTOIMINNAN PERUSTEELLA	
Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Kokonaisvuorokausiannos ^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

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

^b) 150 mg:n vuorokausiannos annettava 300 mg:n annoksena joka toinen päivä.

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

Annostus hemodialyysipotilaille

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

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

Antotapa

Suun kautta.

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)

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

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

Anafylaksia

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

Itsetuhoiset ajatukset ja itsetuhoisen käyttäytyminen

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

Akuutti haimatulehdus

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

Epileptiset kohtaukset

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

Kuten muitakin epilepsialääkkeitä käytettäessä, joillakin gabapentiinia saavilla potilailla voi ilmetä kohtausten tihenemistä tai uudentyypisiä epilepsia-kohtauksia. Kuten muitakin epilepsialääkkeitä käytettäessä, yritykset siirtyä gabapentiini-monoterapiaan lopettamalla muut samanaikaiset epilepsialääkitykset hoitoon vastaamattomilla potilailla, jotka käyttävät useampaa kuin yhtä epilepsialääkettä, eivät useinkaan onnistu.

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

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

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

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

Hengityslama

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

Iäkkäät (yli 65-vuotiaat)

Gabapentiinia ei ole tutkittu järjestelmällisesti potilailla, jotka ovat yli 65-vuotiaita. Neuropaattista kipua koskeneessa kaksoissokkotutkimuksessa vähintään 65-vuotiailla potilailla ilmeni uneliaisuutta, ääreisturvotusta ja voimattomuutta prosentuaalisesti jonkin verran enemmän kuin nuoremmilla potilailla. Näitä löydöksiä lukuun ottamatta kliiniset tutkimukset tässä ikäryhmässä eivät kuitenkaan viittaa siihen, että gabapentiinin haittavaikutusprofiili olisi iäkkäillä erilainen kuin nuoremmilla potilailla havaittu.

Pediatriset potilaat

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

Lääkkeen väärinkäyttö ja lääkeriippuvuus

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

Laboratoriotutkimukset

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Laktoosi

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

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

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

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

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

Probenesidin anto ei vaikuta gabapentiinin erittymiseen munuaisteitse.

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Epilepsiaan ja epilepsialääkevalmisteisiin liittyvä yleinen riski

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

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

Gabapentiiniin liittyvä riski

Gabapentiini läpäisee ihmisen istukan.

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

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

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Gabapentiinilla voi olla vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Gabapentiini vaikuttaa keskushermostoon ja voi aiheuttaa uneliaisuutta, heitehuimausta tai muita

samantyyppisiä oireita. Vaikka tällaiset oireet olisivat vain lieviä tai keskivaikeita, ne voivat olla vaarallisia potilaalle, joka ajaa autoa tai käyttää koneita. Tämä täytyy huomioida erityisesti hoidon aloittamisen yhteydessä ja annoksen suurentamisen jälkeen.

4.8 Haittavaikutukset

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

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

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset
Infektiot	
Hyvin yleinen:	virusinfektio
Yleinen:	keuhkokuume, hengitystieinfektio, virtsatieinfektio, infektio, välikorvatulehdus
Veri ja imukudos	
Yleinen:	leukopenia
Tuntematon:	<i>trombosytopenia</i>
Immuunijärjestelmä	
Melko harvinainen:	allergiset reaktiot (esim. nokkosihottuma)
Tuntematon:	<i>yliherkkysoireyhtymä, vaihtelevasti ilmenevä systeeminen reaktio, johon voi liittyä kuumetta, ihottumaa, maksatulehdus, lymfadenopatia, eosinofilia ja joskus muita merkkejä tai oireita, anafylaksia (ks. kohta 4.4)</i>
Aineenvaihdunta ja ravitus	
Yleinen:	ruokahaluttomuus, ruokahalun lisääntyminen
Melko harvinainen:	hyperglykemia (esiintyy yleisimmin diabetesta sairastavilla potilailla)
Harvinainen:	hypoglykemia (esiintyy yleisimmin diabetesta sairastavilla potilailla)
Tuntematon:	<i>hyponatremia</i>
Psyykkiset häiriöt	
Yleinen:	vihamielisyys, sekavuus ja tunteiden epävakaus, masennus, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, epänormaali ajattelu
Melko harvinainen:	agitaatio
Tuntematon:	<i>itsetuhoiset ajatukset, aistiharhat</i>
Hermosto	
Hyvin yleinen:	uneliaisuus, heitehuimaus, ataksia
Yleinen:	kouristukset, hyperkinesia, dysartria,

	muistinmenetys, vapina, unettomuus, päänsärky, tuntohäiriöt kuten parestesiat, hypestesia, koordinaatiovaikkeudet, silmävärve, refleksien voimistuminen, heikkeneminen tai puuttuminen
Melko harvinainen:	hypokinesia, henkisen suorituskyvyn heikkeneminen
Harvinainen:	tajunnanmenetys
Tuntematon:	<i>liikehäiriöt (esim. koreoatetoosi, dyskinesia, dystonia)</i>
Silmät	
Yleinen:	näköhäiriöt kuten heikkonäköisyys, kaksoiskuvat
Kuulo ja tasapainoelin	
Yleinen:	kiertohuimaus
Tuntematon:	<i>korvien soiminen</i>
Sydän	
Melko harvinainen:	sydämentykytys
Verisuonisto	
Yleinen:	hypertensio, vasodilataatio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Yleinen:	hengenahdistus, keuhkoputkitulehdus, nielutulehdus, yskä, riniitti
Harvinainen:	hengityslama
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen:	oksentelu, pahoinvointi, hammaspoikkeavuudet, ientulehdus, ripuli, vatsakipu, ruoansulatushäiriöt, ummetus, suun ja nielun kuivuminen, ilmavaivat
Melko harvinainen:	dysfagia
Tuntematon:	<i>haimatulehdus</i>
Maksa ja sappi	
Tuntematon:	<i>maksatulehdus, keltaisuus</i>
Iho ja ihonalainen kudος	
Yleinen:	kasvojen turvotus, purppura jota kuvaillaan useimmiten fyysisen trauman aiheuttamiksi mustelmiksi, ihottuma, kutina, akne
Tuntematon:	<i>Stevens-Johnsonin oireyhtymä, angioedeema, erythema multiforme, hiustenlähtö, yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS) (ks. kohta 4.4).</i>
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Yleinen:	nivelkipu, lihaskipu, selkäkipu, lihasten nykiminen
Tuntematon:	<i>rabdomyolyysi, myoklonus</i>
Munuaiset ja virtsatie	
Tuntematon:	<i>akuutti munuaisten vajaatoiminta, virtsanpidätyskyvyttömyys</i>

Sukupuolielimet ja rinnat	
Yleinen:	impotenssi
Tuntematon:	<i>rintojen hypertrofia, gynekomastia, seksuaalinen toimintahäiriö (mukaan lukien libidon muutokset, ejakulaatiohäiriöt ja anorgasmia)</i>
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen:	uupumus, kuume
Yleinen:	perifeerinen turvotus, epänormaali kävely, voimattomuus, kipu, sairauden tunne, flunssankaltaiset oireet
Melko harvinainen:	yleistynyt turvotus
Tuntematon:	<i>vieroitusoireet (lähinnä ahdistuneisuus, unettomuus, pahoinvointi, kivut, hikoilu), rintakipu. Selittämättömiä äkkikuolemia on ilmoitettu tapauksissa, joissa syy-yhteyttä gabapentiinihoitoon ei ole vahvistettu.</i>
Tutkimukset	
Yleinen:	valkosolujen väheneminen, painonnousu
Melko harvinainen:	kohonneet maksa-arvot (ASAT, ALAT ja bilirubiini)
Tuntematon:	<i>veren kreatiinifosfokinaasiarvojen suureneminen</i>
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	
Yleinen:	tapaturma, murtuma, hankauma
Melko harvinainen:	kaatuminen

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

Potilailla, jotka saavat loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaan hemodialyysihoidoa, on raportoitu myopatiaa, johon liittyy kohonnut kreatiinikinaasipitoisuus.

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi
 Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
 Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
 PL 55
 00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

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

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut epilepsialäkkeet, ATC-koodi: N03AX12

Vaikutusmekanismi

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

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

Gabapentiinilla on osoitettu tehoa myös useissa prekliinisissä kipumalleissa eläimillä. On ehdotettu, että gabapentiinin spesifinen sitoutuminen $\alpha 2\delta$ -alaysikköön johtaisi useisiin eri vaikutuksiin, jotka voivat olla vastuussa analgeettisesta vaikutuksesta eläinmalleissa. Gabapentiinin analgeettiset vaikutukset voivat esiintyä selkäytimessä sekä 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* -lisäanalyysissä iällä ei todettu tilastollisesti merkitsevää vaikutusta sen paremmin jatkuvana kuin kaksiarvoisenakaan muuttujana (ikäryhmät 3–5 v ja 6–12 v). Yhteenvedo *post hoc* -lisäanalyysin tuloksista on esitetty alla olevassa taulukossa:

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

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

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

Taulukko 3

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

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

C_{max} =enimmäispitoisuus plasmassa vakaassa tilassa

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

T1/2=eliminaation puoliintumisaika

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

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

NA=ei saatavilla.

Jakautuminen

Gabapentiini ei sitoudu plasmaproteiineihin ja sen jakautumistilavuus on 57,7 litraa. Epilepsiapotilailla gabapentiinipitoisuus aivo-selkäydinnesteessä on epilepsiaa sairastaville potilailla noin 20 % vastaavasta alimmasta vakaan tilan pitoisuudesta plasmassa. Gabapentiini kulkeutuu imettävän naisen rintamaitoon.

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

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

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

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

Lineaarisuus/Ei-lineaarisuus

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karsinogeenisuus

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

Mutageenisuus

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

Hedelmällisyyden heikkeneminen

Haittavaikutuksia lisääntymiskykyyn tai hedelmällisyyteen ei havaittu rotilla, kun annokset olivat enintään 2 000 mg/kg (noin 5 kertaa suurempi kuin ihon pinta-alan mg/m²-pohjalta laskettu ihmisen enimmäisvuorokausiannos).

Teratogeenisuus

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

Gabapentiini hidasti kallon, selkärangan ja etu- sekä takaraajojen luutumista jyrssiöillä, mikä viittaa sikiön kasvun viivästymiseen. Tällaisia vaikutuksia ilmeni, kun tiineille hiirille annettiin 1 000 tai 3 000 mg/kg/vrk suun kautta organogeneesin aikana ja rotille 2 000 mg/kg ennen parittelua, parittelukauden aikana ja koko tiineyden ajan. Nämä annokset ovat noin 1–5 kertaa suuremmat kuin mg/m²-pohjalta laskettu ihmisen 3 600 mg:n vuorokausiannos.

Tiineillä hiirillä ei havaittu mitään vaikutuksia annoksella 500 mg/kg/vrk (noin puolet ihmiselle mg/m²-pohjalta lasketusta vuorokausiannoksesta).

Rotilla havaittiin virtsanjohtimen nestelaajentuman ja/tai vesimunuaisen ilmaantuvuuden lisääntymistä hedelmällisyyttä ja yleistä lisääntymiskykyä selvittäneessä tutkimuksessa annoksella 2 000 mg/kg/vrk, teratologisessa tutkimuksessa annoksella 1 500 mg/kg/vrk ja peri- ja postnataalisessa tutkimuksessa annoksilla 500, 1 000 ja 2 000 mg/kg/vrk. Näiden löydösten merkitystä ei tunneta, mutta niihin on yhdistetty kehityksen viivästyminen. Tällaiset annokset ovat myös noin 1–5 kertaa suuremmat kuin mg/m²-pohjalta laskettu ihmisen 3 600 mg:n vuorokausiannos.

Kaneilla tehdyssä teratologisessa tutkimuksessa sikiömenetysten ilmaantuvuus implantaation jälkeen lisääntyi, kun tiineille kaniemoille organogeneesin aikana annetut vuorokausiannokset

olivat 60, 300 ja 1 500 mg/kg. Nämä annokset ovat noin 0,3–8-kertaiset verrattuna mg/m²-pohjalta laskettuun ihmisen 3 600 mg:n vuorokausiannokseen. Turvallisuusmarginaalit eivät ole riittäviä, jotta tällaiset vaikutukset ihmiseen voitaisiin sulkea pois.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Gabapentin 300 mg kovat kapselit:

Kapselin sisältö:

Laktoosi

Maissitärkkelys

Talkki

Kapselikuori:

Titaanidioksidi (E171)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Liivate

Gabapentin 400 mg kovat kapselit:

Kapselin sisältö:

Laktoosi

Maissitärkkelys

Talkki

Kapselikuori:

Titaanidioksidi (E171)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Punainen rautaoksidi (E172)

Liivate

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

PVC/Al-läpipainopakkaus: 2 vuotta

HDPE-purkki: 3 vuotta

Avaamisen jälkeen:

HDPE-purkki: 12 viikkoa

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

HDPE-purkki: Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

PVC/Al-läpipainopakkaus: Säilytä alkuperäispakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskootti)

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

Pakkauskoot:

Läpipainopakkaukset:

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

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

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

Purkit:

50, 100, 250 kovaa kapselia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegi 76-78

220 Hafnarfjörður

Islanti

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

300 mg: 19287

400 mg: 19288

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 7.3.2005

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22.7.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.9.2022

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETSNAMN

Gabapentin Actavis 300 mg, hårda kapslar

Gabapentin Actavis 400 mg, hårda kapslar

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje 300 mg hård kapsel innehåller 300 mg gabapentin.

Varje 400 mg hård kapsel innehåller 400 mg gabapentin.

Hjälpämnen med känd effekt:

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

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

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel

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

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

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Epilepsi

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

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

Behandling av perifer neuropatisk smärta

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

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

Utsättande av gabapentin

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

Epilepsi

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

Vuxna och ungdomar

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

Barn från 6 års ålder:

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

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

Perifer neuropatisk smärta

Vuxna

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

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

Anvisningar för alla indikationer

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

Äldre(över 65 år)

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

Nedsatt njurfunktion

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

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

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

^b Den dagliga dosen på 150 mg ska administreras som 300 mg varannan dag.

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

Hemodialyspatienter

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

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

Administreringssätt

För oral användning.

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

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.

Anafylaktisk reaktion

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

Suicidtankar och självmordsbeteende

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

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

Akut pankreatit

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

Krampanfall

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

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

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

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

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

Samtidig användning med opioider och andra CNS-depressiva medel

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

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

Andningsdepression

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

Äldre (över 65 år)

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

Pediatrisk population

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

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.

Laboratorieundersökningar

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

Hjälpämnen med känd effekt

Laktos

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

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

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

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

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

Utsöndringen av gabapentin via njurarna påverkas inte av probenecid.

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Risker relaterade till epilepsi och anti epileptika i allmänhet

Risken för medfödda missbildningar ökar med faktor 2–3 hos barn till mödrar som behandlas med ett anti epileptiskt läkemedel. De oftast rapporterade missbildningarna är läppspalt, kardiovaskulära missbildningar och neuralrörsdefekter. Behandling med flera anti epileptika kan

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

Risker relaterade till gabapentin

Gabapentin passerar placentan hos människa.

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

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

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

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

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

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna med avtagande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Biverkning
Infektioner och infestationer	
Mycket vanliga:	virusinfektioner
Vanliga:	lunginflammation, luftvägsinfektion, urinvägsinfektion, infektion, otitis media
Blodet och lymfsystemet	
Vanliga:	leukocytopeni
Ingen känd frekvens:	<i>trombocytopeni</i>
Immunsystemet	
Mindre vanliga:	allergiska reaktioner (t.ex. urtikaria)
Ingen känd frekvens:	<i>överkänslighetsyndrom, en systemisk reaktion med varierande uttryck som kan inkludera feber, utslag, hepatit, lymfadenopati, eosinofili och ibland andra tecken och symtom, anafylaktisk reaktion (se avsnitt 4.4)</i>
Metabolism och nutrition	
Vanliga:	anorexi, ökad aptit
Mindre vanliga:	hyperglykemi (oftast sett hos patienter med diabetes)
Sällsynta:	hypoglykemi (oftast sett hos patienter med diabetes)
Ingen känd frekvens:	<i>hyponatremi</i>
Psykiska störningar	
Vanliga:	fientlighet, förvirring och emotionell labilitet, depression, oro, nervositet, onormala tankar
Mindre vanliga:	agitation
Ingen känd frekvens:	<i>suicidtankar, hallucinationer</i>
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga:	somnolens, yrsel, ataxi
Vanliga:	kramper, hyperkinesi, dysartri, amnesi, tremor, insomni, huvudvärk, förmimmelser som t.ex. parestesi, hypestesi, onormal koordinationsförmåga, nystagmus, ökade/minskade eller frånvaro av reflexer
Mindre vanliga:	psykisk störning, hypokinesi
Sällsynta:	förlust av medvetandet
Ingen känd frekvens:	<i>andra rörelserubbningar (t.ex. koreoatetos, dyskinesi, dystoni)</i>
Ögon	
Vanliga:	synrubbningar som amblyopi, diplopi
Öron och balansorgan	
Vanliga:	svindel
Ingen känd frekvens:	<i>tinnitus</i>

Organsystem	Biverkning
Hjärtat	
Mindre vanliga:	hjärtklappning
Blodkärl	
Vanliga:	hypertension, vasodilatation
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Vanliga:	dyspné, bronkit, faryngit, hosta, rinit
Sällsynta:	andningsdepression
Magtarmkanalen	
Vanliga:	kräkningar, illamående, dentala avvikelser, gingivit, diarré, buksmärta, dyspepsi, förstoppning, hals- eller muntorrhet, flatulens
Mindre vanliga	dysfagi
Ingen känd frekvens:	<i>pankreatit</i>
Lever och gallvägar	
Ingen känd frekvens:	<i>hepatit, gulsot</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, angioödem, erythema multiforme, alopeci, läkemedelsutlöst utslag med eosinofili och systemiska symtom (se avsnitt 4.4)</i>
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga:	artragi, myalgi, ryggsmärta, ryckningar
Ingen känd frekvens:	<i>rabdomylys, 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>
Allmänna symtom och/eller symtom vid administre ringsstället	
Mycket vanliga:	utmattning, feber
Vanliga:	perifert ödem, gångrubbning, asteni, smärta, sjukdomskänsla, influensasymtom
Mindre vanliga:	generaliserat ödem
Ingen känd frekvens:	<i>abstinensreaktioner (oftast oro, insomni, illamående, smärta, svettningar), bröstsmärta. Plötsliga, oförklarliga dödsfall har rapporterats, där eventuellt orsakssamband med gabapentinbehandling inte har fastställts.</i>
Undersökningar	
Vanliga:	minskat antal vita blodkroppar, viktuppgång
Mindre vanliga:	förhöjda levervärden, SGOT (ASAT), SGPT (ALAT) och bilirubin
Ingen känd frekvens:	<i>förhöjt blodkreatinfosfokinas</i>

Organsystem	Biverkning
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	
Vanliga:	olycksfall, skrubbsår, frakturer
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 står på hemodialys på grund av terminal njursvikt har myopati med förhöjda kreatinkinasnivåer rapporterats.

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
 Biverkningsregistret
 PB 55
 00034 Fimea.
 Webbplats: www.fimea.fi.

4.9 Överdoser

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

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

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

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

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga antiepileptika, ATC-kod: N03AX12

Verkningsmekanism

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

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

Gabapentin uppvisar också effekt i flera prekliniska djurmodeller för smärta. Specifik bindning av gabapentin till $\alpha 2\delta$ -subenheten föreslås resultera i flera olika aktiviteter som kan ligga bakom den analgetiska effekten i djurmodeller. Gabapentins analgetiska aktivitet kan ske i ryggmärgen liksom i högre hjärncentran genom interaktioner med nedåtstigande smärthämmande banor. Betydelsen av dessa prekliniska egenskaper för den kliniska verkan hos människan är okänd.

Klinisk effekt och säkerhet

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

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

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

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption

Efter oral administrering uppnås maximal plasmakoncentration av gabapentin inom 2–3 timmar.

Gabapentins biotillgänglighet (fraktion av absorberad dos) tenderar att minska med ökad dos. Den absoluta biotillgängligheten för en 300 mg kapsel är cirka 60 %. Samtidigt födointag, däribland fettrik mat, har ingen kliniskt signifikant påverkan på gabapentins farmakokinetik.

Gabapentins farmakokinetik påverkas inte av upprepad administrering. Trots att plasmakoncentrationen av gabapentin vanligen låg mellan 2 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

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

Farmakokinetisk parameter	300 mg (N = 7)		400 mg (N = 14)		800 mg (N=14)	
	Medelvärde	%CV	Medelvärde	%CV	Medelvärde	%CV
C _{max} (µg/ml)	4,02	(24)	5,74	(38)	8,71	(29)
T _{max} (timmar)	2,7	(18)	2,1	(54)	1,6	(76)
T _{1/2} (timmar)	5,2	(12)	10,8	(89)	10,6	(41)
AUC ₍₀₋₈₎ µg•timme/ml	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
A _e % (%)	NA	NA	47,2	(25)	34,4	(37)

C_{max}=Maximal plasmakoncentration vid steady-state

T_{max}=Tid för C_{max}

T_{1/2}=Halveringstid i eliminationsfasen

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

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

NA=Ej tillgängligt (Not Available)

Distribution

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

Metabolism

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

Eliminering

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

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

Gabapentin avlägsnas från plasma via hemodialys. Dosjustering rekommenderas hos patienter

med gravt nedsatt njurfunktion eller som står på hemodialys (se avsnitt 4.2).

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

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

Linjäritet/icke-linjäritet

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Karcinogenes

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

Mutagenes

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

Effekt på fertilitet

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

Teratogenes

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

Gabapentin orsakade fördröjd benbildning i skalle, ryggraden och i främre och bakre extremiteterna hos gnagare, vilket tyder på hämmad fostertillväxt. Dessa effekter uppträdde när dräktiga möss fick orala doser om 1000 mg eller 3000 mg/kg/dag under organogenesen och hos råttor som fick 2000 mg/kg före och under parning och under hela dräktigheten. Dessa doser är cirka 1–5 gånger högre än dosen 3600 mg till människa, baserat på mg/m².

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

Ökad förekomst av hydrouretär och/eller hydronefros har iakttagits hos råttor som fått 2000 mg/kg/dag i en studie av fertilitet och allmän reproduktion, 1500 mg/kg/dag i en teratologisk studie samt 500 mg, 1000 mg och 2000 mg/kg/dag i en perinatal och postnatal studie. Betydelsen av dessa fynd är inte känd, men de har associerats med fördröjd utveckling. Dessa doser är också cirka 1–5 gånger högre än dosen 3600 mg till människa, baserat på mg/m².

I en teratologisk studie på kanin sågs ökad förekomst av postimplantationsförlust hos dräktiga kaniner som gavs 60 mg, 300 mg och 1500 mg/kg/dag vid organogenes. Dessa doser var cirka 0,3 till 8 gånger högre än dygnsdosen 3600 mg till människa, baserat på mg/m². Säkerhetsmarginalerna är otillräckliga för att kunna utesluta risken för dessa effekter hos människa.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Gabapentin 300 mg hårda kapslar:

Kapselns innehåll:

laktos

Majsstärkelse

Talk

Skal:

Titandioxid (E171)

Gul järnoxid (E172)

Gelatin

Gabapentin 400 mg hårda kapslar:

Kapselns innehåll:

laktos

Majsstärkelse

Talk

Skal:

Titandioxid (E171)

Gul järnoxid (E172)

Röd järnoxid (E172)

Gelatin

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

PVC/Aluminiumblister: 2 år
HDPE-burk: 3 år

Hållbarhet i öppnad HDPE-burk: 12 veckor

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.
HDPE-burk: Tillslut förpackningen väl.
PVC/Aluminiumblister: Förvaras i originalförpackningen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

Förpackningsstorlekar:

Blister:

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

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

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

Burkar:

50, 100, 250 hårda kapslar

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Island

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

300 mg: 19287

400 mg: 19288

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 7.3.2005

Datum för den senaste förnyelsen: 22.7.2009

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

21.9.2022