

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gabapentin Sandoz 300 mg kapseli, kova  
Gabapentin Sandoz 400 mg kapseli, kova

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Gabapentin Sandoz 300 mg kapseli, kova:  
Yksi kova kapseli sisältää 300 mg gabapentiiniä.

Gabapentin Sandoz 400 mg kapseli, kova:  
Yksi kova kapseli sisältää 400 mg gabapentiiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

Gabapentin Sandoz 300 mg kapseli, kova:  
kova liivatekapseli (koko 1), jossa keltainen, läpinäkymätön ala- ja yläosa.

Gabapentin Sandoz 400 mg kapseli, kova:  
kova liivatekapseli (koko 0), jossa ruskea, läpinäkymätön ala- ja yläosa.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

##### Epilepsia

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

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

##### Perifeerisen neuropaattisen kivun hoito

Gabapentin Sandoz 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 annoksen potilaan yksilöllisen sietokyvyn ja tehon perusteella.

#### *Aikuiset ja nuoret:*

Kliinisissä tutkimuksissa tehokas vuorokausiannos oli 900–3600 mg. Hoito voidaan aloittaa suurentamalla annosta taulukossa 1 esitetyllä tavalla tai antamalla ensimmäisenä päivänä 300 mg x 3/vrk. Tämän jälkeen annosta voidaan suurentaa potilaan yksilöllisen vasteen ja sietokyvyn mukaan 300 mg/vrk:n kerta-annoksin 2–3 päivän välein, kunnes saavutetaan enimmäisannos, 3600 mg/vrk. Yksittäistapauksissa gabapentiiniannoksen suurentaminen on ehkä tehtävä tätä hitaammin. Vuorokausiannoksen 1800 mg saavuttaminen vie vähintään yhden viikon, vuorokausiannoksen 2400 mg yhteensä 2 viikkoa ja vuorokausiannoksen 3600 mg yhteensä 3 viikkoa. Avoimissa kliinisissä pitkäaikaistutkimuksissa jopa 4800 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. Gabapentiiniä voidaan käyttää myös yhdessä muiden epilepsialääkevalmisteiden kanssa ilman aiheutta epäillä että gabapentiinipitoisuus plasmassa tai muiden epilepsialääkevalmisteiden pitoisuudet seerumissa muuttuvat.

### Perifeerinen neuropaattinen kipu

#### *Aikuiset*

Hoito voidaan aloittaa suurentamalla annosta taulukossa 1 esitetyllä tavalla. Vaihtoehtoisesti aloitusannoksena voidaan antaa 900 mg/vrk jaettuna kolmeen samansuuruiseen annokseen. Tämän jälkeen annosta voidaan suurentaa potilaan yksilöllisen vasteen ja sietokyvyn perusteella 300 mg/vrk:n kerta-annoksin 2–3 päivän välein, kunnes saavutetaan enimmäisannos, 3600 mg/vrk. Yksittäistapauksissa gabapentiiniannoksen suurentaminen on ehkä tehtävä tätä hitaammin. Vuorokausiannoksen 1800 mg saavuttaminen vie vähintään yhden viikon, vuorokausiannoksen 2400 mg yhteensä 2 viikkoa ja vuorokausiannoksen 3600 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 kk ajan, hoitavan lääkärin tulee arvioida potilaan kliininen tila ja määrittää hoidon jatkamisen tarve.

## Kaikkia käyttöaiheita koskeva ohje

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

### Iäkkäät (yli 65-vuotiaat)

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

### Munuaisten vajaatoiminta

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

Taulukko 2	
GABAPENTIINIANNOS AIKUISILLE MUNUAISTOIMINNAN PERUSTEELLA	
Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Kokonaisvuorokausiannos <sup>a</sup> (mg/vrk)
≥ 80	900–3600
50–79	600–1800
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 annosta on käytettävä potilaalle, jonka munuaistoiminta on heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma < 79 ml/min).

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

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

### Hemodialyysipotilaat

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

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

### Antotapa

Suun kautta.

Gabapentin Sandoz voi ottaa joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Gabapentin Sandoz -kapselit on nieltävä kokonaisena riittävän nesteen (esim. vesilasillisen) kera.

## 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### Iho- ja systeemioireinen lääkeainereaktio (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS)

Epilepsialääkkeitä, myös gabapentiiniä, käyttävillä potilailla on raportoitu vakavia, hengenvaarallisia, systeemisiä yliherkkyysoireita, kuten iho- ja systeemioireisia lääkeainereaktioita (DRESS) (ks. kohta 4.8).

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

##### Anafylaksia

Gabapentiini voi aiheuttaa 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, eivätkä saatavilla olevat tiedot poissulje mahdollisuutta, että gabapentiini suurentaisi riskiä.

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

##### Akuutti haimatulehdus

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

##### Epileptiset kohtaukset

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

Kuten muitakin epilepsialääkkeitä käytettäessä, joillakin gabapentiiniä 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.

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

Gabapentiinihoitoon on liitetty heitehuimausta ja uneliaisuutta, jotka voivat lisätä tapaturma- ja 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 kanssa

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

#### Hengityslama

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

#### Iäkkäät (yli 65-vuotiaat)

Gabapentiiniä 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 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.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

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

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

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

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

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

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

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

Probenesidi ei vaikuta gabapentiinin erittymiseen munuaisteitse.

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

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

##### Raskaus

##### Epilepsiaan ja epilepsialääkevalmisteisiin liittyvä yleinen riski

Raskauden aikana käytetty epilepsialääke 2–3-kertaistaa lapsen synnynnäisten epämuodostumien riskin. Useimmiten ilmoitetut synnynnäiset epämuodostumat ovat huulihalkio, kardiovaskulaariset epämuodostumat ja hermostoputken defektit.

Synnynnäisten epämuodostumien riski saattaa olla suurempi useita eri epilepsialääkkeitä sisältävässä hoidossa kuin monoterapiassa; siksi on tärkeää käyttää monoterapiaa, aina kun se on mahdollista. Naispotilas, joka todennäköisesti tulee raskaaksi tai on hedelmällisessä iässä, tarvitsee erikoislääkärin neuvontaa. Raskautta suunnittelevan naispotilaan epilepsiahoidon tarve on uudelleenarvioitava. Epilepsialääkitystä ei saa lopettaa yhtäkkiä, koska tämä voi johtaa epilepsiakohtauksiin, joilla voi olla vakavia seurauksia sekä äidille että lapselle. Epilepsiaa sairastavien äitien lapsilla on joissakin harvinaisissa tapauksissa havaittu kehitysviiveitä. On mahdotonta sanoa, johtuuko kehitysviive perinnöllisistä tekijöistä, sosiaalisista tekijöistä, äidin epilepsiasta vai epilepsiahoidosta.

##### Gabapentiiniin liittyvä riski

Gabapentiini läpäisee ihmisen istukan.

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

Eläintutkimuksissa on osoitettu lisääntymistoksisuutta (ks. 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Gabapentiiniä 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 epilepsiavalmisteita.

##### Imetys

Gabapentiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Varovaisuutta on noudatettava gabapentiinin käytössä imettävälle äidille, koska vaikutusta rintaruokittuun lapseen ei tunneta. Gabapentiiniä saa käyttää imettäville äideille vain, jos hyödyt ovat selkeästi suuremmat kuin riskit.

##### Hedelmällisyys

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

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Gabapentiinillä 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 yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10000$ ). 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.

Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset
Infektiot	
Hyvin yleinen	Virusinfektio
Yleinen	Keuhkokuume, hengitystieinfektio, virtsatieinfektio, infektiot, välikorvatulehdus
Veri ja imukudos	
Yleinen	Leukopenia
Tuntematon	<i>Trombositopenia</i>
Immuunijärjestelmä	
Melko harvinainen	Allergiset reaktiot (esim. nokkosihottuma)
Tuntematon	<i>Yliherkkyysoireyhtymä, vaihtelevasti ilmenevä systeeminen reaktio, johon voi liittyä kuumetta, ihottumaa, maksatulehdus, lymfadenopatia, eosinofilia ja joskus muita merkkejä tai oireita, anafylaksia (ks. kohta 4.4)</i>
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Yleinen	Ruokahaluttomuus, ruokahalun lisääntyminen
Melko harvinainen	Hyperglykemia (ilmenee yleisimmin diabetesta sairastavilla potilailla)
Harvinainen	Hypoglykemia (ilmenee yleisimmin diabetesta sairastavilla potilailla)
Tuntematon	<i>Hyponatremia</i>
Psykkiset haitat	
Yleinen	Vihamielisyys, sekavuus ja tunne-elämän epävakaus, masennus, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, ajattelun poikkeavuudet
Melko harvinainen	Agitaatio
Tuntematon	<i>Aistiharhat</i>
Hermosto	
Hyvin yleinen	Uneliaisuus, heitehuimaus, ataksia
Yleinen	Kouristukset, hyperkinesia, dysartria, muistinmenetys, vapina, unettomuus, päänsärky, tuntohäiriöt kuten parestesia, hypestesia, koordinaatiovaikeudet, silmävärve, refleksien voimistuminen, heikkeneminen tai puuttuminen
Melko harvinainen	Hypokinesia, henkisen suorituskyvyn heikkeneminen
Harvinainen	Tajunnanmenetys
Tuntematon	<i>Muut liikehäiriöt (esim. koreoatetoosi, dyskinesia, dystonia)</i>

Silmät	
Yleinen	Näkökyvyn häiriöt kuten heikkonäköisyys, kaksoiskuvat
Kuulo ja tasapainoelin	
Yleinen	Kiertohuimaus
Tuntematon	<i>Korvien soiminen</i>
Sydän	
Melko harvinainen	Sydämentykytys
Verisuonisto	
Yleinen	Kohonnut verenpaine, vasodilataatio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Yleinen	Hengenahdistus, keuhkoputkitulehdus, nielutulehdus, yskä, nuha
Harvinainen	Hengityslama
Ruuansulatuselimistö	
Yleinen	Oksentelu, pahoinvointi, hammaspoikkeavuudet, ientulehdus, ripuli, vatsakipu, ruoansulatushäiriöt, ummetus, suun tai kurkun kuivuminen, ilmavaivat
Melko harvinainen	Dysfagia
Tuntematon	<i>Haimatulehdus</i>
Maksa ja sappi	
Tuntematon	<i>Maksatulehdus, keltaisuus</i>
Iho ja ihonalainen kudos	
Yleinen	Kasvoturvotus, purppura, jota kuvataan useimmiten fyysisestä traumasta johtuvaksi mustelmoinniksi, ihottuma, kutina, akne
Tuntematon	<i>Stevens–Johnsonin oireyhtymä, angioedeema, erythema multiforme, hiustenlähtö, iho- ja systeemioireinen lääkeainereaktio (DRESS)</i> (ks. kohta 4.4)
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Yleinen	Nivelkipu, lihaskipu, selkäkipu, lihasten nykiminen
Tuntematon	<i>Rabdomyolyysi, myoklonus</i>
Munuaiset ja virtsatiet	
Tuntematon	<i>Akuutti munuaisten vajaatoiminta, virtsan pidätyskyvyttömyys</i>
Sukupuolielimet ja rinnat	
Yleinen	Impotenssi
Tuntematon	<i>Rintojen hypertrofia, gynekomastia, seksuaaliset toimintahäiriöt, (mukaan lukien libidon muutokset, ejakulaatiohäiriöt ja anorgasmia)</i>
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen	Väsymys, kuume
Yleinen	Ääreisturvotus, epänormaali kävely, voimattomuus, kipu, sairaudentunne, vilustumisenkaltaiset oireet
Melko harvinaiset	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	Maksan toimintakokeiden (ASAT, ALAT, bilirubiini) arvojen suureneminen
Tuntematon	<i>Veren kreatiinifosfokinaasiarvojen suureneminen</i>
Vammat ja myrkytykset	
Yleinen	Tapaturma, murtuma, hankauma
Melko harvinainen	Kaatuminen

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



Loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminnan takia hemodialyysihoitoa saavilla potilailla on ilmoitettu myopatiaa ja suurentuneita kreatiinikinaasipitoisuuksia.

Hengitystieinfektioita, välikorvatulehdusta, kouristuksia ja bronkiittia 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 lääkevalmisteenhyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Henkeä uhkaavaa akuuttia toksisuutta ei ole havaittu edes 49 gramman gabapentiinin yliannoksilla. Yliannostuksen oireita ovat olleet heitehuimaus, kaksoiskuvat, puheen sammallus, tokkuraisuus, tajunnanmenetytys, letargia ja lievä ripuli. Kaikki potilaat toipuivat täysin elintoimintoja tukevalla hoidolla. Suurten gabapentiiniannosten imeytyminen on hidastunut, mikä saattaa rajoittaa gabapentiinin imeytymistä yliannostushetkellä ja siten vähentää yliannostuksen aiheuttamaa toksisuutta.

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 8000 mg/kg gabapentiiniä, 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**

Farmakoterapeuttiset ryhmät: muut epilepsialäkkeet, ATC-koodi: N03AX12

#### Vaikutusmekanismi

Gabapentiini kulkeutuu helposti aivoihin ja estää epilepsia-kohtauksia useassa epilepsian eläinmallissa. Gabapentiinillä ei ole affiniteettiä GABAA- eikä GABAB-reseptoreihin, eikä se myöskään muuta GABAn 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 ehdotettu, että gabapentiinin eläinten epilepsia-kohtauksia estävä vaikutus saattaa perustua sen sitoutumiseen  $\alpha 2\delta$ -alaysikköön. Laaja-alainen seulonta ei viittaa muihin vaikutuskohteisiin kuin  $\alpha 2\delta$ .

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

Gabapentiinin teho on osoitettu myös useissa prekliinisissä kivun eläinmalleissa. On ehdotettu, että gabapentiinin sitoutuminen  $\alpha 2\delta$ -alaysikköön johtaa useisiin eri vaikutuksiin, jotka voivat olla vastuussa analgeettisesta vaikutuksesta eläinmalleissa. Gabapentiinin analgeettiset vaikutukset voivat esiintyä selkäytimessä sekä 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 ja 6–12 vuotta). Tämän post hoc -lisäanalyysin tulosten yhteenveto on esitetty seuraavassa taulukossa:

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

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

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Kun gabapentiini otetaan suun kautta, plasman huippupitoisuudet saavutetaan 2–3 tunnin kuluessa. Gabapentiinin biologinen hyötyosuus (imeytynyt annosfraktio) pienenee yleensä annoksen suuretessa. 300 mg:n kapselin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 60 %. Samanaikainen ruuan, myös runsaasti rasvaa sisältävän ruuan, nauttiminen ei vaikuta kliinisesti merkitsevästi gabapentiinin farmakokinetiikkaan.

Toistuva annostelu ei vaikuta gabapentiinin farmakokinetiikkaan. Kliinisissä tutkimuksissa plasman gabapentiinipitoisuudet olivat yleensä 2–20 mikrog/ml, mutta valmisteen turvallisuutta tai tehoa ei voitu ennustaa niiden perusteella. Farmakokineettiset parametrit on esitetty taulukossa 3.

Taulukko 3

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

Farmako- kineettinen parametri	300 mg (n = 7)	400 mg (n = 14)	800 mg (n = 14)
	Keski- arvo	% CV	Keski- arvo
		% CV	Keski- arvo
			% CV

$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	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)	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
(mikrog•h/ml)						
Ae % (%)	Ei saa-	Ei saa-	47,2	(25)	34,4	(37)
	tavilla	tavilla				

$C_{\max}$  = 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 0–8 tuntiin asti annoksen jälkeen

Ae % = Virtsaan muuttumattomassa muodossa erittynyt annos

prosentteina annoksen antamisesta 0–8 tuntiin asti annoksen jälkeen

### Jakautuminen

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

### Biotransformaatio

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

### Eliminaatio

Gabapentiini eliminoituu muuttumattomana ainoastaan munuaisten kautta. 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. Annoksen muuttamista suositellaan, jos potilaan munuaistoiminta on heikentynyt tai hän saa 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), matalampi  $C_{\max}$  ja suurempi puhdistuma potilaan painokiloa kohti verrattuna yli 5-vuotiaiden saatavilla oleviin tietoihin.

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

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

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

### Karsinogeenisuus

Gabapentiiniä annettiin ruokaan sekoitettuna hiirille annoksina 200, 600 ja 2000 mg/kg/vrk ja rotille annoksina 250, 1000 ja 2000 mg/kg/vrk kahden vuoden ajan. Vain suurimman annoksen saaneilla urosrotilla havaittiin haiman asinoosisolukasvainten ilmaantuvuuden tilastollisesti merkitsevää lisääntymistä. Rotilla (annos 2000 mg/kg/vrk) mitatut vaikuttavan aineen enimmäispitoisuudet plasmassa olivat 10 kertaa suurempia kuin pitoisuudet, joita ihmisellä on mitattu annoksella 3600 mg/vrk. Urosrotilla todetut haiman asinoosisolukasvaimet olivat maligniteetiltään matala-asteisia, eivät vaikuttaneet eloonjääneisyyteen, eivät metastasoineet eivätkä invasoituneet ympäröivään kudokseen. Kasvaimet olivat samankaltaisia kuin samanaikaisen vertailuryhmän rotilla. Näiden urosrotilla esiintyneiden haiman asinoosisolukasvainten merkitys suhteessa ihmisen karsinogeenisuusriskiin on epäselvä.

### Mutageenisuus

Gabapentiinin ei ole osoitettu olevan geenitoksinen. Se ei ollut mutageeninen bakteri- ja nisäkässoluilla tehdyissä *in vitro* -vakiokokeissa. Gabapentiini 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 2000 mg/kg (noin viisi kertaa suurempi kuin ihon pinta-alan mg/m<sup>2</sup>-pohjalta laskettu ihmisen enimmäisvuorokausiannos).

### **Teratogeenisuus**

Verrokkeihin verrattuna gabapentiini ei lisännyt epämuodostumien ilmaantuvuutta poikasilla, joiden emoille tiineyden aikana annetut gabapentiiniannokset olivat enintään 50 (hiiri), 30 (rotta) ja 25 (kaniini) kertaa suurempia kuin ihmisen 3600 mg:n vuorokausiannos (4, 5 ja 8 kertaa suurempia kuin mg/m<sup>2</sup>-pohjalta laskettu ihmisen vuorokausiannos).

Gabapentiini hidasti jrsijöiden kallon, selkärangan ja etu- ja takaraajojen luutumista, mikä viittaa sikiön kasvun viivästymiseen. Tällaisia vaikutuksia ilmeni, kun tiineet hiiret saivat 1000 tai 3000 mg/kg/vrk annoksia suun kautta organogeneesin aikana ja rotat 2000 mg/kg annoksia 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 3600 mg:n vuorokausiannos.

Tiineillä hiirillä ei havaittu mitään vaikutuksia annoksella 500 mg/kg/vrk (noin ½ ihmiselle mg/m<sup>2</sup>-pohjalta lasketusta 3600 mg:n vuorokausiannoksesta).

Rotilla havaittiin virtsanjohtimen nestelaajentuman ja/tai vesimunuaisen ilmaantuvuuden lisääntymistä hedelmällisyyttä ja yleistä lisääntymiskykyä selvittäneessä tutkimuksessa annoksella 2000 mg/kg/vrk; teratologisessa tutkimuksessa annoksella 1500 mg/kg/vrk ja peri- ja postnataalisessa tutkimuksessa annoksilla 500, 1000 ja 2000 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 3600 mg:n vuorokausiannos.

Kaniineilla tehdyssä teratologisessa tutkimuksessa sikiömenetysten ilmaantuvuus implantaation jälkeen lisääntyi, kun tiineille kaniinimoille organogeneesin aikana annettu vuorokausiannos oli 60, 300 ja 1500 mg/kg. Nämä annokset ovat noin 0,3–8 kertaa suurempia kuin ihmiselle mg/m<sup>2</sup>-pohjalta laskettu 3600 mg:n vuorokausiannos. Turvallisuusmarginaalit eivät ole riittäviä, jotta tällaiset vaikutukset ihmiseen voitaisiin sulkea pois.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### Kapselin sisältö:

Esigelatinoitu maissitärkkelys  
Maissitärkkelys  
Talkki  
Vedetön kolloidinen piidioksidi

#### Kapselin kuori:

Liivate  
Natriumlauryylisulfaatti

*300 mg kovat kapselit sisältävät myös seuraavia aineita:*

Titaanidioksidi (E171)  
Keltainen rautaoksidi (E172)

*400 mg kovat kapselit sisältävät myös seuraavia aineita:*

Titaanidioksidi (E171)  
Keltainen rautaoksidi (E172)  
Punainen rautaoksidi (E172)

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### 6.3 Kesto aika

3 vuotta

### 6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Läpipainopakkaukset: Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Tablettipurkit: Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PE/PVDC//Al-läpipainopakkaus.

HDPE-tablettipurkki, jossa polypropyleeninen turvasuljin.

#### Pakkauskoot

300 mg kovat kapselit:

Läpipainopakkaus: 20, 30, 50, 60, 90, 100, 200 tai 500 kovaa kapselia

Tablettipurkki: 50 tai 100 kovaa kapselia

400 mg kovat kapselit:

Läpipainopakkaus: 20, 30, 50, 60, 90, 100, 200 tai 500 kovaa kapselia

Tablettipurkki: 50 tai 100 kovaa kapselia

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 Kööpenhamina S  
Tanska

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

300 mg: 21967  
400 mg: 21968

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.06.2009  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 10.04.2012

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

12.01.2021

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Gabapentin Sandoz 300 mg kapsel, hård

Gabapentin Sandoz 400 mg kapsel, hård

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Gabapentin Sandoz 300 mg kapsel, hård:

En hård kapsel innehåller 300 mg gabapentin.

Gabapentin Sandoz 400 mg kapsel, hård:

En hård kapsel innehåller 400 mg gabapentin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Kapsel, hård

Gabapentin Sandoz 300 mg kapsel, hård:

Hård gelatinkapsel (storlek 1), med gul, ogenomskinlig över- och underdel.

Gabapentin Sandoz 400 mg kapsel, hård:

Hård gelatinkapsel (storlek 0), med brun, ogenomskinlig över- och underdel.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

##### Epilepsi

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

Gabapentin Sandoz är indicerat som monoterapi vid behandling av partiella epileptiska anfall, med eller utan sekundär generalisering, hos vuxna och ungdomar från 12 år.

##### Behandling av perifer neuropatisk smärta

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

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

Det finns ett titreringschema nedan i tabell 1 för alla indikationer när det gäller behandlingsstart, vilket rekommenderas för vuxna och ungdomar från 12 år. Dosinstruktioner för barn under 12 år ges i separat stycke under egen rubrik längre fram i detta avsnitt.

Tabell 1		
DOSERINGSSCHEMA – UPPTITRERING VID BEHANDLINGSTART		
Dag 1	Dag 2	Dag 3

300 mg en gång dagligen	300 mg två gånger dagligen	300 mg tre gånger dagligen
-------------------------	----------------------------	----------------------------

### Avsluta behandling med gabapentin

Rekommendationen enligt gällande klinisk praxis, om behandling med gabapentin måste avbrytas, är att detta ska ske gradvis under minst en vecka, oberoende av indikation.

## **Epilepsi**

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

### *Vuxna och ungdomar:*

I kliniska studier var det effektiva dosintervallet 900 till 3 600 mg/dag. Behandlingen kan inledas genom upptitrering enligt tabell 1 eller genom administrering av 300 mg tre gånger dagligen Dag 1. Baserat på individuellt patientsvar och tolerabilitet kan dosen därefter ökas ytterligare, i steg om 300 mg/dag varannan till var tredje dag upp till maximalt 3 600 mg/dag. En långsammare titrering av gabapentindosen kan vara lämplig för vissa patienter. Den kortaste tiden för att uppnå en dos på 1 800 mg/dag är en vecka, för att uppnå 2 400 mg/dag tar det totalt 2 veckor och för att uppnå 3 600 mg/dag totalt 3 veckor. Doser upp till 4 800 mg/dag har tolererats väl i kliniska öppna långtidsstudier. Den totala dygnsdosen ska fördelas på tre dostillfällen. För att förhindra genombrottsanfall bör det maximala tidsintervallet mellan doserna inte överstiga 12 timmar.

### *Barn från 6 år:*

Startdosen ska ligga mellan 10 och 15 mg/kg/dag och den effektiva dosen uppnås genom upptitrering under en period på cirka tre dagar. Den effektiva gabapentindosen hos barn från 6 år är 25 till 35 mg/kg/dag. Doser upp till 50 mg/kg/dag har tolererats väl i en klinisk långtidsstudie. Den totala dagliga dosen ska fördelas på tre dostillfällen. Det maximala tidsintervallet mellan doserna bör inte överstiga 12 timmar.

Det är inte nödvändigt att följa plasmakoncentrationerna av gabapentin för att optimera gabapentinbehandlingen. Dessutom kan gabapentin användas i kombination med andra antiepileptika utan att plasmakoncentrationer av gabapentin förändras eller att serumkoncentrationer av andra antiepileptika förändras.

### Perifer neuropatisk smärta

#### *Vuxna*

Behandlingen kan inledas med upptitrering av dosen enligt beskrivningen i tabell 1. Alternativt ges startdosen på 900 mg/dag uppdelat på tre lika stora doser. Därefter kan, med hänsyn till den enskilde patientens svar och tolerabilitet, dosen ökas ytterligare i steg om 300 mg/dag varannan till var tredje dag upp till maximal dos på 3 600 mg/dag. En långsammare upptitrering av gabapentindosen kan vara lämplig för vissa patienter. Den kortaste tiden för att uppnå en dos på 1 800 mg/dag är en vecka, för att uppnå 2 400 mg/dag tar det totalt 2 veckor och för att uppnå 3 600 mg/dag totalt 3 veckor.

Vid behandling av perifer neuropatisk smärta, såsom smärtsam diabetesneuropati och postherpetisk neuralgi, har effekt och säkerhet inte undersökts i kliniska studier med längre behandlingsperioder än 5 månader. Om en patient behöver behandling under längre tid än 5 månader för perifer neuropatisk smärta, ska behandlande läkare utvärdera patientens kliniska status och bestämma behovet av ytterligare behandling.

## **Instruktion för alla indikationsområden**



Hos patienter med dåligt allmäntillstånd, dvs. låg kroppsvikt, efter organtransplantation etc., bör dosen titreras långsammare, antingen genom användning av svagare dosstyrkor eller längre intervall mellan dosökningarna.

#### Äldre (över 65 år)

Äldre patienter kan behöva dosjustering på grund av att njurfunktionen försämras med stigande ålder (se tabell 2). Somnolens, perifert ödem och asteni kan vara vanligare hos äldre patienter.

#### Nedsatt njurfunktion

Dosjustering rekommenderas till patienter med nedsatt njurfunktion enligt beskrivningen i tabell 2 och/eller de patienter som genomgår hemodialys. Gabapentin 100 mg kapslar kan användas för att följa dosrekommendationer för patienter med njurinsufficiens.

Tabell 2	
DOS AV GABAPENTIN TILL VUXNA, BASERAT PÅ NJURFUNKTION	
Kreatininclearance (ml/min)	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>Total dygnsdos ska administreras uppdelat på tre dostillfällen. De reducerade doserna är för patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 79 ml/min).

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

<sup>c</sup>För patienter med kreatininclearance < 15 ml/min ska dygnsdosen minskas i förhållande till kreatininclearance (t.ex. ska patienter med kreatininclearance på 7,5 ml/min ges halva dygnsdosen jämfört med patienter med kreatininclearance på 15 ml/min).

#### Hemodialyspatienter

För anuriska patienter som genomgår hemodialys och som aldrig har fått gabapentin rekommenderas en laddningsdos på 300 till 400 mg, följt av 200 till 300 mg gabapentin efter varje 4-timmarsbehandling med hemodialys. Under dialysfria dagar ska ingen behandling med gabapentin förekomma.

För patienter med nedsatt njurfunktion som genomgår hemodialys bör underhållsdosen av gabapentin baseras på de dosrekommendationer som återfinns i tabell 2. Som tillägg till underhållsdosen rekommenderas administrering av ytterligare 200 till 300 mg efter var fjärde påföljande timme så länge hemodialysen pågår.

#### Administreringssätt

För oral användning.

Gabapentin Sandoz kan ges tillsammans med eller utan föda och kapslarna ska sväljas hela tillsammans med tillräckligt stor 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)

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

Det är viktigt att komma ihåg att tidiga manifestationer på överkänslighet såsom feber eller lymfadenopati kan föreligga även om inga utslag är synliga. Om sådana tecken eller symtom föreligger ska patienten bedömas omedelbart. Gabapentin ska sättas ut om ingen alternativ etiologi för tecknen eller symtomen 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

Självmordstankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlas med antiepileptika vid flera indikationer. En metaanalys av randomiserade, placebokontrollerade prövningar av antiepileptika har också visat en lätt ökad risk för självmordstankar och självmordsbeteende. Mekanismen bakom risken är okänd, och tillgängliga data utesluter inte att en ökad risk kan föreligga med gabapentin.

Därför ska patienterna övervakas noga med avseende på tecken på självmordstankar och självmordsbeteenden och lämplig behandling ska övervägas. Patienterna (och deras vårdgivare) ska rådås att söka läkare om tecken på självmordstankar och självmordsbeteende uppträder.

##### Akut pankreatit

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

##### Krampanfall

Även om det inte finns något bevis för rebound-anfall med gabapentin kan ett hastigt utsättande av antikonvulsiva hos patienter med epilepsi framkalla status epilepticus (se avsnitt 4.2).

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

Liksom med andra antiepileptika lyckas sällan försök att sätta ut samtidigt använda antiepileptika hos behandlingsresistenta patienter som står på mer än ett antiepileptikum, för att uppnå monoterapi med gabapentin.

Gabapentin anses inte vara effektivt mot primära generaliserade anfall såsom absensepilepsi och kan hos vissa patienter förvärra sådana anfall. Därför bör gabapentin användas med försiktighet hos patienter med blandade anfallsformer 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 rådås 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. Dosjusteringar kan eventuellt behövas hos dessa patienter.

#### Äldre (över 65 år)

Inga systematiska studier med gabapentin har genomförts på patienter som är 65 år eller äldre. I en dubbel-blindstudie på patienter med neuropatisk smärta förekom somnolens, perifera ödem och asteni i något högre frekvens hos patienter som var 65 år eller äldre jämfört med yngre patienter. Förutom dessa iakttagelser har kliniska studier på denna åldersgrupp inte påvisat någon skillnad beträffande biverkningar jämfört med de som observerades hos yngre patienter.

#### Pediatrisk population

Effekterna av långtidsbehandling (längre än 36 veckor) med gabapentin avseende inläring, intelligens och utveckling hos barn och ungdomar har inte studerats tillräckligt. Nyttan med långvarig behandling måste därför vägas mot de möjliga riskerna med en 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.

#### **Laboratorietester**

Falskt positiva svar kan erhållas i semikvantitativ bestämning av totalt proteinvärde i urinen genom urinstickor. Rekommendationen är därför att verifiera ett sådant positivt testsvar med urinsticka med metoder som baseras på en annan analysprincip såsom Biuret-metoden, turbidimetri eller färgbindande metoder, eller att använda dessa alternativa metoder från början.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

### **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.

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

Steady-state farmakokinetiken för gabapentin är likadan för friska personer och för patienter med epilepsi som får dessa antiepileptiska medel.

Samtidig administrering av gabapentin och orala preventivmedel innehållande noretisteron och/eller etinylöstradiol påverkar inte steady-state farmakokinetiken för någon av beståndsdelarna.

Samtidig administrering av gabapentin och antacida som innehåller aluminium och magnesium minskar biotillgängligheten av gabapentin med upp till 24 %. Rekommendationen är att gabapentin tas tidigast två timmar efter administrering av antacida.

Utsöndringen av gabapentin via njurarna påverkas inte av probenecid.

En liten minskning i utsöndringen av gabapentin via njurarna har observerats vid samtidig administrering av cimetidin, men detta förväntas inte ha någon klinisk betydelse.

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

##### Graviditet

##### Risk relaterad till epilepsi och antiepileptika i allmänhet

Risken för missbildningar hos foster är 2–3 gånger större hos barn till mödrar som behandlas med antiepileptika. Vanligast förekommande är kluven läpp, kardiovaskulära missbildningar och neuralrörsdefekter.

Multipel antiepileptisk läkemedelsbehandling kan vara förknippad med högre risk för medfödda missbildningar än monoterapi och därför är det viktigt att monoterapi praktiseras närhelst detta är möjligt. Specialistrådgivning bör ges till kvinnor som kan tänkas bli gravida eller som är i fertil ålder. Behovet av antiepileptika ska utvärderas på nytt när en kvinna planerar graviditet. Ingen plötslig utsättning av antiepileptika ska genomföras eftersom detta kan leda till genombrottsanfall vilket kan få allvarliga följder för både mor och barn. Fördröjd utveckling hos barn till mödrar med epilepsi har observerats i sällsynta fall. Det är inte möjligt att avgöra om den fördröjda utvecklingen är orsakad av genetiska eller sociala faktorer, moderns epilepsi eller av behandlingen med antiepileptika.

##### Risk relaterad till gabapentin

Gabapentin passerar placentan hos människa.

Det finns inga eller begränsad mängd data från användning av gabapentin hos gravida kvinnor.

Djurstudier har visat på reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd. Gabapentin ska inte användas under graviditet såvida inte den möjliga nyttan för modern tydligt överväger den potentiella risken för fostret.

Man kan inte dra någon definitiv slutsats huruvida gabapentin är förknippat kausalt med en ökad risk för medfödda missbildningar då medlet tas under graviditet, på grund av epilepsin i sig själv samt kombinationsbehandling med andra antiepileptika vid varje rapporterad graviditet.

##### Amning

Gabapentin passerar över i modersmjölk hos människa. Eftersom effekten på det ammade spädbarnet är okänd ska försiktighet iakttas när gabapentin administreras till en ammande kvinna. Gabapentin ska endast användas av ammande kvinnor om nyttan klart överväger 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 kan ha lätt eller måttlig påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Gabapentin verkar på det centrala nervsystemet och kan medföra dåsighet, yrsel och andra närbesläktade symtom. Även om dessa biverkningar endast var lätta eller måttliga kan de vara potentiellt farliga för patienter som framför fordon eller använder maskiner. Detta bör särskilt beaktas vid insättning av gabapentin eller ökning av dosen.

#### 4.8 Biverkningar

Biverkningar som observerats under kliniska studier genomförda på epilepsi (tilläggsbehandling och monoterapi) och neuropatisk smärta har listats nedan baserat på klass och frekvens (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 haft olika frekvenser i kliniska studier har den tilldelats den högsta rapporterade frekvensen.

Ytterligare biverkningar som rapporterats efter lanseringen anges under frekvensen ”ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)” i kursiv stil i listan nedan.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystemsklass	Biverkningar
Infektioner och infestationer	
Mycket vanliga	Virusinfektioner
Vanliga	Lunginflammation, luftvägsinfektion, urinvägsinfektion, infektion, otitis media
Blodet och lymfsystemet	
Vanliga	Leukopeni
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 (ses oftast hos patienter med diabetes)
Sällsynta	Hypoglykemi (ses oftast hos patienter med diabetes)
Ingen känd frekvens	<i>Hyponatremi</i>
Psyksiska störningar	
Vanliga	Fientlighet, förvirring och emotionell labilitet, depression, oro, nervositet, onormala tankar
Mindre vanliga	Agitation
Ingen känd frekvens	<i>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	Hypokinesi, psykisk störning
Sällsynta	Medvetandeförlust
Ingen känd frekvens	<i>Andra rörelserubbningar (t.ex. koreoatetos, dyskinesi, dystoni)</i>
Ögon	

Vanliga	Synstörningar som t.ex. amblyopi, diplopi
Öron och balansorgan	
Vanliga	Vertigo
Ingen känd frekvens	<i>Tinnitus</i>
Hjärtat	
Mindre vanliga	Hjärtklappning
Blodkärl	
Vanliga	Hypertoni, vasodilatation
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Vanliga	Dyspné, bronkit, faryngit, hosta, rinit
Sällsynta	Andningsdepression
Magtarmkanalen	
Vanliga	Kräkningar, illamående, dentala avvikelser, gingivit, diarré, buksmärta, dyspepsi, förstoppning, mun- eller halstorrhet, 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, erytema multiforme, alopeci, läkemedelsutlöst utslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) (se avsnitt 4.4)</i>
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga	Artralgi, myalgi, ryggsmärta, ryckningar
Ingen känd frekvens	<i>Rabdomyolys, myoklonus</i>
Njurar och urinvägar	
Ingen känd frekvens	<i>Akut njursvikt, inkontinens</i>
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Vanliga	Impotens
Ingen känd frekvens	<i>Brösthypertrofi, gynekomasti, sexuell dysfunktion (inklusive förändrad libido, ejakulationsstörningar och anorgasmi)</i>
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga	Utmattning, feber
Vanliga	Perifert ödem, gångrubbning, asteni, smärta, sjukdomskänsla, influensasymtom
Mindre vanliga	Generaliserat ödem
Ingen känd frekvens	<i>Utsättningsreaktioner (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 leverfunktionstester SGOT (ASAT), SGPT (ALAT) och bilirubin
Ingen känd frekvens	<i>Förhöjt blodkreatinfosfokinas</i>
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	
Vanliga	Olycksfall, frakturer, skrubbsår
Mindre vanliga	Fallolyckor

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

Hos patienter på hemodialys på grund av njursvikt i terminalfas har myopati med förhöjda kreatinkinasnivåer rapporterats.

Infektioner i andningsvägarna, otitis media, kramper och bronkit rapporterades endast i kliniska studier på barn. Dessutom 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:

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

Akut livshotande toxicitet har inte observerats vid överdosering av gabapentin upp till 49 gram. Symtom vid överdosering inkluderar yrsel, dubbelseende, sluddrigt tal, dåsigheit, medvetandeförlust, letargi och lätt diarré. Alla patienter återhämtade sig helt och hållet med symptomatisk vård. Minskad absorption av gabapentin vid högre doser kan begränsa läkemedelsabsorption vid överdoseringstillfället och därmed minimera toxiciteten till följd av överdoseringen.

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

Även om gabapentin kan elimineras med hemodialys visar tidigare erfarenhet att det oftast inte är nödvändigt. Hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion kan hemodialys dock vara indicerat.

Man har inte identifierat någon oral dödlig dos hos möss och råttor som gavs så höga doser som 8 000 mg/kg. Tecken på akut toxicitet hos djur omfattade 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 några andra mål för läkemedlet än  $\alpha 2\delta$ .

Evidens från flera prekliniska modeller visar att gabapentins farmakologiska aktivitet kan medieras via bindning till  $\alpha 2\delta$  genom en minskning av frisättningen av excitatoriska 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 nedåstigande 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 till barn i åldrarna 3 till 12 år med partiella anfall, visades en numerisk men inte statistiskt signifikant skillnad i 50 % responderfrekvens till fördel för gabapentingruppen jämfört med placebo. Ytterligare post-hoc analyser av svarsfrekvens per ålder visade inte någon statistiskt signifikant ålderseffekt, vare sig som kontinuerlig eller som dikotom variabel (åldersgrupp 3–5 år och 6–12 år). Data från denna ytterligare post-hoc analys finns sammanfattade 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 definierades som alla patienter vilka randomiserades till studiemedicinering och som också hade utvärderingsbara dagböcker för anfall under 28 dagar, både vid utgångsvärdet och under den dubbelblinda fasen.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Efter oral administrering observeras maximala plasmakoncentrationer av gabapentin inom 2 till 3 timmar. Biotillgängligheten för gabapentin (fraktion av absorberad dos) tenderar att avta vid ökade doser. Den absoluta biotillgängligheten hos en 300 mg kapsel är cirka 60 %. Farmakokinetiken hos gabapentin påverkas inte av samtidigt födointag, inklusive intag av fet mat.

Farmakokinetiken hos gabapentin påverkas inte av upprepad administrering. Även om plasmakoncentrationerna av gabapentin i allmänhet låg mellan 2 mikrog/ml och 20 mikrog/ml i kliniska studier var sådana koncentrationer inte prediktiva för säkerhet och effekt. Parametrar över farmakokinetiken visas i tabell 3.

Tabell 3 Översikt över gabapentins genomsnittliga farmakokinetikparametrar (% CV) vid steady-state åtta timmar efter varje administrering.

Farmakokinetisk parameter	300 mg (n = 7)		400 mg (n = 14)		800 mg (n = 14)	
	Medel- värde	% CV	Medel- värde	% CV	Medel- värde	% CV
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	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)

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

$t_{max}$  = Tid för  $C_{max}$

$T_{1/2}$  = Elimineringshalveringstid

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

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

NA = Ej tillgängligt (Not available)

### Distribution

Gabapentin är inte bundet till plasmaproteiner och har en distributionsvolym som uppgår till 57,7 l. Hos patienter med epilepsi är gabapentinkoncentrationer i cerebrospinalvätska (CSF) cirka 20 % av motsvarande dalvärdekoncentrationer i plasma vid steady-state. Gabapentin återfinns i bröstmjolk hos ammande kvinnor.

### Metabolism

Det finns inga bevis för att gabapentin metaboliseras hos människa. Gabapentin inducerar inte blandade leverenzymmer ("mixed function oxidases") som ansvarar för läkemedelsmetabolism.

### Eliminering

Gabapentin elimineras i oförändrad form och endast genom utsöndring via njurarna. Elimineringshalveringstiden för gabapentin är oberoende av dos och i genomsnitt 5 till 7 timmar.

Hos äldre patienter och hos patienter med nedsatt njurfunktion är plasmaclearance av gabapentin minskad. Gabapentinets elimineringshastighet, plasmaclearance och njurclearance är direkt proportionella mot kreatininclearance.

Gabapentin avlägsnas från plasma genom hemodialys. Dosjusteringar till patienter med nedsatt njurfunktion eller som genomgår hemodialys rekommenderas (se avsnitt 4.2).

Gabapentinets farmakokinetik hos barn bestämdes hos 50 friska barn mellan 1 månad och 12 år gamla. I allmänhet liknar plasmakoncentrationen av gabapentin hos barn från 5 år den som ses hos vuxna då substansen doserats på basis av mg/kg kroppsvikt.

I en farmakokinetisk studie på 24 friska pediatrika försökspersoner i åldern 1 till 48 månader observerades en ungefär 30 % lägre exponering (AUC), lägre  $C_{max}$  och högre clearance per kroppsvikt jämfört med tillgängliga rapporterade data för barn över 5 år.

### Linjäritet/icke-linjäritet

Biotillgängligheten för gabapentin (fraktion av absorberad dos) minskar med ökande dos vilket talar för icke-linjäritet mot farmakokinetikparametrarna, vilka inkluderar biotillgänglighetsparametern (F), t.ex. Ae %, CL/F, Vd/F. Elimineringfarmakokinetiken (farmakokinetikparametrar som inte omfattar F, såsom CLr och  $T_{1/2}$ ) beskrivs bäst genom linjär farmakokinetik. Plasmakoncentrationer av gabapentin vid steady-state kan förutsägas av data från engångsdosering.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

### Karcinogenes

Gabapentin gavs i fodret till möss i doserna 200, 600 och 2 000 mg/kg/dag och till råttor i doserna 250, 1 000 och 2 000 mg/kg/dag under två år. En statistiskt signifikant ökning av incidensen av acinära pancreastumörer hittades endast hos hanrättor som fått högsta dosen. Maximal plasmakoncentration av den aktiva substansen hos råttor vid intag av 2 000 mg/kg/dag är 10 gånger högre än plasmakoncentrationen hos människa som fått 3 600 mg/dag. Acinära pancreastumörer hos hanrättor är av lågradig malignitet, påverkade inte överlevnadstiden, var inte metastaserande eller invasiva i omkringliggande vävnad och de var liknande de som ses i kontrollgruppen. Relevansen för att dessa acinära pancreastumörer hos hanrättor skulle utgöra någon karcinogen risk för människa är okänd.

### Mutagenes

Gabapentin visade ingen genotoxisk potential. Gabapentin är inte mutagent *in vitro* i standardstudier med bakteriella celler eller däggdjursceller. Gabapentin inducerar inte strukturella kromosomavvikelser hos däggdjursceller *in vitro* eller *in vivo* och inducerar inte mikrokärnbildning i benmärgen hos hamstrar.

### **Nedsatt fertilitet**

Inga ogynnsamma effekter på fertilitet eller reproduktion har observerats hos råttor vid doser upp till 2 000 mg/kg (cirka fem gånger den maximala dygnsdosen för människa, baserat på mg/m<sup>2</sup> kroppsytta).

### **Teratogenes**

Gabapentin ökade inte incidensen av missbildningar, jämfört med kontrollgruppen, hos avkomman till möss, råttor eller kaniner vid doser upp till 50, 30 respektive 25 gånger högre än dygnsdosen 3 600 mg för människa (fyra, fem respektive åtta gånger, mätt som dygnsdosen för människa, baserat på mg/m<sup>2</sup>).

Gabapentin inducerade fördröjd benbildning i skalle, vertebra, framben och bakben hos gnagare, indikativt för hämmad fosterutveckling. Dessa effekter uppkom när dräktiga möss fick orala doser på 1 000 eller 3 000 mg/kg/dag under organogenesen och hos råttor som fick 2 000 mg/kg före och under parning och under dräktigheten. Dessa doser är cirka 1 till 5 gånger högre än dygnsdosen 3 600 mg till människa, baserat på mg/m<sup>2</sup>.

Inga effekter observerades hos dräktiga möss som gavs 500 mg/kg/dag (cirka halva dygnsdosen jämfört med människa, baserat på mg/m<sup>2</sup>).

En ökad incidens av hydrouretär och/eller hydronefros observerades hos råttor som gavs 2 000 mg/kg/dag i en fertilitets- och allmän reproduktionsstudie, 1 500 mg/kg/dag i en teratologistudie och 500, 1 000 och 2 000 mg/kg/dag i en perinatal- och postnatalstudie. Signifikansen av dessa upptäckter är inte känd men de har förknippats med fördröjd utveckling. Dessa doser är också cirka 1 till 5 gånger högre än dygnsdosen 3 600 mg/dag till människa, baserat på mg/m<sup>2</sup>.

I en teratologistudie på kanin inträffade en ökad incidens av postimplantationsfosterförlust hos dräktiga kaniner som gavs 60 mg, 300 mg och 1 500 mg/kg/dag under organogenes. Dessa doser är cirka 0,3 till 8 gånger högre än dygnsdosen 3 600 mg till människa, baserat på mg/m<sup>2</sup>. Säkerhetsmarginalerna är otillräckliga för att kunna utesluta risken för dessa effekter hos människa.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Kapselinnehåll:

Pregelatiniserad majsstärkelse

Majsstärkelse

Talk  
Vattenfri kolloidal kiseldioxid

Kapselhölje:

Gelatin  
Natriumlaurilsulfat

*300 mg hård kapsel innehåller dessutom följande ämnen:*

Titandioxid (E171)  
Gul järnoxid (E172)

*400 mg kapsel innehåller dessutom följande ämnen:*

Titandioxid (E171)  
Gul järnoxid (E172)  
Röd järnoxid (E172)

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

3 år

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.  
Blister: Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.  
Tablettburk: Förvara burken väl stängd. Fuktkänsligt.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Blister (PVC/PE/PVDC/Al)

HDPE-tablettburk med PP (polypropylen) barnskyddande lock

### Förpackningsstorlekar

300 mg hård kapsel:  
Blister: 20, 30, 50, 60, 90, 100, 200 eller 500 hårda kapslar  
Tablettburk: 50 eller 100 hårda kapslar

400 mg hård kapsel:  
Blister: 20, 30, 50, 60, 90, 100, 200 eller 500 hårda kapslar  
Tablettburk: 50 eller 100 hårda kapslar

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

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

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14  
2300 Köpenhamn S  
Danmark

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

300 mg: 21967

400 mg: 21968

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

Datum för det första godkännandet: 25.06.2009

Datum för den senaste förnyelsen: 10.04.2012

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

12.01.2021

