

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gabapentin Orion 600 mg kalvopäällysteiset tabletit
Gabapentin Orion 800 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 600 mg tai 800 mg gabapentiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

Valkoinen, kaksoiskupera, soikea, kalvopäällysteinen tabletti, jossa on toisella puolella merkinnät ja kummallakin puolella jakouurre. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

600 mg: Merkintöjen ”D” ja ”24” keskellä on jakouurre. Tabletin koko 17,4 x 9,1 mm.

800 mg: Merkintöjen ”D” ja ”25” keskellä on jakouurre. Tabletin koko 19,2 x 10,0 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Epilepsia

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

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

Perifeerisen neuropaattisen kivun hoito

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

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

Gabapentiinihoidon lopettaminen

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

Epilepsia

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

Aikuiset ja nuoret

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

Vähintään 6-vuotiaat lapset

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

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

Perifeerinen neuropaattinen kipu

Aikuiset

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

Gabapentiinihoidon tehoa ja turvallisuutta perifeerisessä neuropaattisessa kivussa, kuten kivuliaassa 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 pitää arvioida potilaan kliininen tila ja määrittää hoidon jatkamisen tarve.

Kaikkia käyttöaiheita koskeva ohje

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

Iäkkäät (yli 65-vuotiaat)

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Taulukko 2	
GABAPENTIININ ANNOSTUS 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).

Hemodialyysipotilaat

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

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

Antotapa

Suun kautta.

Gabapentin Orion -tabletin voi ottaa joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Tabletti tai tabletin puolikas on nieltävä pureskelematta 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

Vaikea-asteiset ihoon kohdistuvat haittavaikutukset

Gabapentiinihoidon yhteydessä on harvoissa tapauksissa ilmoitettu vaikeista ihoon kohdistuvista haittavaikutuksista, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymästä, toksisesta epidermaalaisesta nekrolyysistä ja yleisoireisesta eosinofiilisestä oireyhtymästä (DRESS), jotka voivat olla hengenvaarallisia tai kuolemaan johtavia. Lääkettä määrättäessä potilaille on kerrottava merkeistä ja oireista ja ihereaktioita on seurattava tarkasti. Jos näihin reaktioihin viittaavia merkkejä ja oireita ilmenee, gabapentiinin käyttö on lopetettava heti ja vaihtoehtoista hoitoa on harkittava (tarpeen mukaan).

Jos potilas on gabapentiinin käytön yhteydessä saanut vakavan reaktion, kuten SJS:n, TENin tai DRESS:n, gabapentiinihoitoa ei saa enää koskaan aloittaa kyseiselle potilaalle uudelleen.

Anafylaksia

Gabapentiini voi aiheuttaa anafylaksian. Raportoiduissa tapauksissa oireita ja merkkejä ovat olleet muun muassa hengitysvaikeudet, huulien, kurkun ja kielen turvotus sekä ensihoitoa vaativa

hypotensio. Potilaita on neuvottava lopettamaan gabapentiinin käyttö ja hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon, jos heillä ilmenee anafylaksian oireita tai merkkejä (ks. kohta 4.8).

Itsetuhoiset ajatukset ja itsetuhoisen käyttäytyminen

Potilailla, joita on hoidettu epilepsialääkkeillä eri käyttöaiheissa, on ilmoitettu itsetuhoisia ajatuksia ja itsetuhoista käyttäytymistä. Meta-analyysi koskien epilepsialääkkeiden lumekontrolloituja ja satunnaistettuja tutkimuksia osoitti myös pientä riskin suurentumista itsetuhoisten ajatusten ja itsetuhoisen käyttäytymisen osalta. Tämän riskin mekanismia ei tunneta. Markkinoille tulon jälkeen on havaittu tapauksia, joissa gabapentiinilla 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 olisi 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 antikongvulsivisen 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 poissaolokohtauksissa, ja joillakin potilailla se voi pahentaa tällaisia epilepsia-kohtauksia. Siksi varovaisuutta on noudatettava gabapentiinin käytössä potilaille, joilla on monimuotoisia epilepsia-kohtauksia, myös poissaolokohtauksia.

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

Opioidien ja muiden keskushermostoa lamaavien aineiden samanaikainen käyttö

Potilaita, jotka tarvitsevat samanaikaista hoitoa keskushermostoa lamaavilla aineilla, mukaan lukien opioideilla, 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 vähennettävä 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 vähintään 65-vuotiailla potilailla. Neuropaattista kipua koskeneessa kaksoissokkotutkimuksessa vähintään 65-vuotiailla potilailla ilmeni uneliaisuutta, ääreisturvotusta ja voimattomuutta prosentuaalisesti jonkin verran enemmän kuin nuoremmilla potilailla. Näitä löydöksiä lukuun ottamatta kliiniset tutkimukset tässä ikäryhmässä eivät kuitenkaan viittaa siihen, että gabapentiinin haittavaikutusprofiili olisi iäkkäillä erilainen kuin nuoremmilla potilailla havaittu.

Pediatriset potilaat

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

Väärinkäyttö, päihdekäyttö ja riippuvuus

Gabapentiini voi aiheuttaa lääkeriippuvuutta, joka voi ilmetä terapeuttisilla annoksilla. Tapauksia väärinkäytöstä ja päihdekäytöstä on raportoitu. Potilaiden kohdalla, joiden taustatiedoissa on päihdyttävien aineiden tahallista väärinkäyttöä, voi olla tavanomaista suurempi gabapentiinin väärinkäytön, päihdekäytön tai riippuvuuden riski, joten gabapentiinin käytössä näille potilaille pitää olla varovainen. Potilas on arvioitava tarkoin väärinkäytön, päihdekäytön tai riippuvuuden riskin suhteen ennen gabapentiinin määräämistä.

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

Vieroitusoireet

Sekä lyhyt- että pitkäkestoisen gabapentiinihoidon lopettamisen jälkeen on todettu vieroitusoireita. Vieroitusoireita voi ilmetä pian hoidon lopettamisen jälkeen, tavallisesti 48 tunnin kuluessa. Useimmin ilmoitettuja oireita ovat ahdistuneisuus, unettomuus, pahoinvointi, kivut, hikoilu, vapina, päänsärky, masennus, epätavallinen olo, heitehuimaus ja huonovointisuus. Vieroitusoireiden ilmeneminen gabapentiinihoidon lopettamisen jälkeen voi osoittaa lääkeriippuvuuden (ks. kohta 4.8). Potilaalle olisi kerrottava tästä hoitoa aloitettaessa. Jos gabapentiinihoito pitää lopettaa, se suositellaan tekemään käyttöaiheesta riippumatta asteittain vähintään 1 viikon aikana (ks. kohta 4.2).

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.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Gabapentiinin ja keskushermostoa lamaavien aineiden, mukaan lukien opioidien, samanaikaiseen käyttöön liittyviä hengityslama- ja 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 suppresioon viittaavien merkkien (esim. uneliaisuuden, sedaation ja hengityslaman) varalta, ja gabapentiini- tai opioidiannosta on pienennettävä asianmukaisesti.

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

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

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

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

Probenesidi ei vaikuta gabapentiinin erittymiseen munuaisteitse.

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Epilepsiaan ja epilepsialäkkeisiin liittyvä yleinen riski

Naiset, jotka ovat hedelmällisessä iässä, ja erityisesti naiset, jotka suunnittelevat raskautta tai ovat raskaana, tarvitsevat erikoislääkärin neuvontaa liittyen sekä kohtausten että epilepsiahoidon aiheuttamiin mahdollisiin riskeihin sikiölle. Raskautta suunnittelevan naispotilaan epilepsiahoidon tarve on uudelleenarvioitava. Epilepsiahoitoa saavilla naisilla epilepsialääkitystä ei saa lopettaa yhtäkkiä, koska tämä voi johtaa epilepsiakohtauksiin, joilla voi olla vakavia seurauksia sekä äidille että lapselle. Monoterapiaa tulee suosia aina kuin mahdollista, koska hoitoon useilla epilepsialäkkeillä saattaa liittyä suurempi synnynnäisten epämuodostumien riski kuin monoterapiassa, käytetystä epilepsialäkkeestä riippuen.

Gabapentiiniin liittyvä riski

Gabapentiini läpäisee ihmisen istukan.

Tiedot pohjoismaisesta havainnoivasta tutkimuksesta, jossa yli 1 700 raskautta altistettiin gabapentiinille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, eivät osoittaneet suurempaa vakavien synnynnäisten epämuodostumien riskiä gabapentiinille altistuneilla lapsilla verrattuna altistumattomiin lapsiin eikä pregabaliinille, lamotrigiinille ja pregabaliinille tai lamotrigiinille altistuneisiin lapsiin verrattuna. Ei myöskään havaittu lisääntynyttä hermoston kehityshäiriöiden riskiä lapsilla, jotka olivat altistuneet gabapentiinille raskauden aikana.

Gabapentiinille altistuneiden naisten vastasyntyneillä oli vain vähän näyttöä suuremmasta alhaisen syntymäpainon ja ennenaikaisen synnytyksen riskistä, mutta ei kuolleena syntymisestä, pienuudesta raskauden keston nähden, alhaisesta Apgar-pistemäärästä 5 minuutin kohdalla ja mikrokefaliasta.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Gabapentiinia voidaan käyttää ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, jos se on kliinisesti tarpeellista.

Sikiöaikanaan gabapentiinille altistuneilla vastasyntyneillä on ilmoitettu vastasyntyneen vieroitusoireyhtymää. Samanaikainen sikiöaikainen altistus gabapentiinille ja opioideille voi suurentaa vastasyntyneen vieroitusoireyhtymän riskiä. Vastasyntyntä on tarkkailtava huolellisesti.

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Gabapentiinilla voi olla vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Gabapentiini vaikuttaa keskushermostoon ja voi aiheuttaa tokkuraisuutta, heitehuimausta tai muita samantyyppisiä oireita. Vaikka tällaiset oireet olisivat vain lieviä tai keskivaikeita, ne voivat olla vaarallisia potilaalle, joka ajaa autoa tai käyttää koneita. Tämä pitää erityisesti paikkansa hoidon aloittamisen yhteydessä ja annoksen suurentamisen jälkeen.

4.8 Haittavaikutukset

Epilepsiaa (lisälääkehoito ja monoterapia) ja neuropaattista kipua koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset on 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.

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

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Infektiot	Virusinfektio	Keuhkokuume, hengitystie- infektio, virtsatieinfektio, infektio, välikorva- tulehdus			
Veri ja imukudos		Leukopenia			<i>Trombo- sytopenia</i>

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Tunte maton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Immuunijärjestelmä			Allergiset reaktiot (esim. nokkosihottuma)		<i>Yliherkkyysoireyhtymä (vaihtelevasti ilmenevä systeeminen reaktio, johon voi liittyä kuumetta, ihottumaa, maksatulehdus, lymfadenopatia, eosinofilia ja joskus muita merkkejä tai oireita), anafylaksia (ks. kohta 4.4)</i>
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Ruokahaluttomuus, ruokahalun lisääntyminen	Hyperglykemia (esiintyy yleisimmin diabetesta sairastavilla potilailla)	Hypoglykemia (esiintyy yleisimmin diabetesta sairastavilla potilailla)	<i>Hyponatremia</i>
Psyykkiset häiriöt		Vihamielisyys, sekavuus ja tunne-elämän epävakaus, masennus, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, ajattelun poikkeavuus	Agitaatio		<i>Itsetuhoiset ajatukset, aistiharhat, lääkeriippuvuus</i>
Hermosto	Uneliaisuus, heitehuimaus, ataksia	Kouristukset, hyperkinesia, dysartria, muistinmenetykset, vapina, unettomuus, päänsärky, tuntohäiriöt, kuten parestesia, hypestesia, koordinaatiovaikkeudet, silmävärve, refleksien voimistuminen, heikkeneminen tai puuttuminen	Hypokinesia, henkisen suorituskyvyn heikkeneminen	Tajunnanmenetykset	<i>Muut liikehäiriöt (esim. koreoatetoosi, dyskinesia, dystonia)</i>

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Tunte maton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Silmät		Näkökyvyn häiriöt, kuten heikkonäköisyys, kaksoiskuvat			
Kuulo ja tasapainoelin		Kiertohuimaus			<i>Korvien soiminen</i>
Sydän			Sydämentykytys		
Verisuonisto		Kohonnut verenpaine, vasodilataatio			
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Hengenahdistus, keuhkoputkitulehdus, nielutulehdus, yskä, riniitti		Hengityslama	
Ruoansulatuselimistö		Oksentelu, pahoinvointi, hammaspoikkeavuudet, ientulehdus, ripuli, vatsakipu, ruoansulatushäiriöt, ummetus, suun tai kurkun kuivuminen, ilmavaivat	Dysfagia		<i>Haimatulehdus</i>
Maksa ja sappi					<i>Maksatulehdus, keltaisuus</i>
Iho ja ihonalainen kudος		Kasvoturvotus, purppura, jota kuvaillaan useimmiten fyysisestä traumasta johtuvaksi mustelmoinniksi, ihottuma, kutina, akne			<i>Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, angioedeema, erythema multiforme, hiustenlähtö, yleisoireinen eosinofilinen oireyhtymä (DRESS) (ks. kohta 4.4)</i>

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Tunte maton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelkipu, lihaskipu, selkäkipu, lihasten nykiminen			<i>Rabdomyolyyysi, myoklonus</i>
Munuaiset ja virtsatiet					<i>Akuutti munuaisten vajaatoiminta, virtsanpidätyskyvyttömyys</i>
Sukupuolielimet ja rinnat		Impotenssi			<i>Rintojen hypertrofia, gynekomastia, seksuaalinen toimintahäiriö (mukaan lukien libidon muutokset, ejakulaatiohäiriöt ja anorgasmia)</i>
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsytys, kuume	Ääreisturvotus, epänormaali kävely, voimattomuus, kipu, sairaudentunne, vilustumisenkaltaiset oireet	Yleistynyt turvotus		<i>Vieroitusoireet*, rintakipu. Selittämättömiä äkkikuolemia on ilmoitettu tapauksissa, joissa syy-yhteyttä gabapentiinihoitoon ei ole vahvistettu</i>
Tutkimukset		Valkosolujen väheneminen, painonnousu	Maksan toimintakokeiden (ASAT, ALAT, bilirubiini) arvojen suureneminen		<i>Veren kreatiinifosfokinaasiarvojen suureneminen</i>
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot		Tapaturma, murtuma, nirhauma	Kaatuminen		

* Sekä lyhyt- että pitkäkestoisen gabapentiinihoidon lopettamisen jälkeen on todettu vieroitusoireita. Vieroitusoireita voi ilmetä pian hoidon lopettamisen jälkeen, tavallisesti 48 tunnin kuluessa. Useimmin ilmoitettuja oireita ovat ahdistuneisuus, unettomuus, pahoinvointi, kivut, hikoilu, vapina, päänsärky, masennus, epätavallinen olo, heitehuimaus ja huonovointisuus (ks. kohta 4.4). Vieroitusoireiden ilmeneminen gabapentiinihoidon lopettamisen jälkeen voi osoittaa lääkeriippuvuuden (ks. kohta 4.8). Potilaalle olisi kerrottava tästä hoitoa aloitettaessa. Jos

gabapentiinihoito pitää lopettaa, se suositellaan tekemään käyttöaiheesta riippumatta asteittain vähintään 1 viikon aikana (ks. kohta 4.2).

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

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

Pediatriset potilaat

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon 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

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

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

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Analgeetit, Gabapentinoidit, ATC-koodi: N02BF01.

Vaikutusmekanismi

Gabapentiini kulkeutuu helposti aivoihin ja estää epileptiakohtauksia useassa epilepsian eläinmallissa. Gabapentiinillä ei ole affiniteettiä GABA_A- eikä GABA_B-reseptoreihin, eikä se myöskään muuta GABAn metaboliaa. Se ei sitoudu aivojen muihin välittäjänereseptoreihin, 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 epilepsia-kohtauksia estävän toiminnan taustalla. Ihmisellä näiden gabapentiinin vaikutusten merkitys antikonvulsivisten vaikutusten kannalta on vahvistamatta.

Gabapentiinin teho on osoitettu myös useissa prekliinisissä kivun eläinmalleissa. On ehdotettu, että gabapentiinin sitoutuminen $\alpha_2\delta$ -alaysikköön johtaa useisiin eri vaikutuksiin, jotka voivat olla vastuussa analgeettisesta vaikutuksesta eläinmalleissa. Gabapentiinin analgeettiset vaikutukset voivat esiintyä selkäytimessä sekä 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 merkittävästi niiden potilaiden määrää, joilla saavutettiin vähintään 50-prosenttinen vaste. Ikäryhmittäin tehdyssä hoitovasteen *post hoc* -lisäanalyyseissä iällä ei todettu tilastollisesti merkittävää vaikutusta sen paremmin jatkuvana kuin kaksiarvoisenakaan muuttujana (ikäryhmät 3–5 v ja 6–12 v). Alla olevassa taulukossa esitetään yhteenveto *post hoc* -lisäanalyyseihin tuloksista.

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

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

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

Taulukko 3						
YHTEENVETO GABAPENTIININ KESKIMÄÄRÄISISTÄ (%CV) VAKAAN TILAN FARMAKOKINEETTISISTÄ PARAMETREISTA 8 TUNNIN VÄLEIN TAPAHTUVASSA HOIDOSSA						
Farmakokineettinen parametri	300 mg (N = 7)		400 mg (N = 14)		800 mg (N = 14)	
	Keski-arvo	%CV	Keski-arvo	%CV	Keski-arvo	%CV
C_{\max} (mikrog /ml)	4,02	(24)	5,74	(38)	8,71	(29)
t_{\max} (h)	2,7	(18)	2,1	(54)	1,6	(76)
$t_{1/2}$ (h)	5,2	(12)	10,8	(89)	10,6	(41)

AUC (0–8) (mikrog •h/ml)	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
Ae% (%)	NA	NA	47,2	(25)	34,4	(37)
C_{max} = Enimmäispitoisuus plasmassa vakaassa tilassa t_{max} = C_{max} :n saavuttamiseen kuluva aika $t_{1/2}$ = Eliminaation puoliintumisaika AUC(0–8) = Vakaan tilan pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala plasmassa annoksen antamisesta (0 h) 8 tuntiin asti annoksen jälkeen. Ae% = Virtsaan muuttumattomana erittynyt annos prosentteina annoksen antamisesta (0 h) 8 tuntiin asti annoksen jälkeen. NA = Not available, ei saatavilla						

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

Plasman gabapentiinipuhdistuma on pienentynyt iäkkäillä potilailla ja potilailla, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt. Gabapentiinin eliminaationopeuden vakio, plasmapuhdistuma ja munuaispuhdistuma ovat suoraan verrannollisia kreatiniinipuhdistumaan.

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

Pediatriset potilaat

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

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Karsinogeenisuus

Gabapentiinia on annettu ruokaan sekoitettuna hiirille 200, 600 ja 2 000 mg/kg/vrk ja rotille 250, 1 000 ja 2 000 mg/kg/vrk kahden vuoden ajan. Haiman asinoosisolukasvainten ilmaantuvuuden havaittiin lisääntyvän tilastollisesti merkitsevästi vain suurimman annoksen saaneilla urosrotilla. Rotilla (annos 2 000 mg/kg/vrk) mitatut gabapentiinin enimmäispitoisuudet plasmassa olivat 10 kertaa suurempia kuin pitoisuudet, joita ihmisellä on mitattu annoksella 3 600 mg/vrk. Urosrotilla todetut haiman asinoosisolukasvaimet olivat maligniteetiltään matala-asteisia, eivät vaikuttaneet eloonjääneisyyteen, eivät metastasoituneet eivätkä invasoituneet ympäröivään kudokseen. Kasvaimet

olivat samankaltaisia kuin samanaikaisen vertailuryhmän rotilla. Näiden urosrotilla esiintyneiden haiman asinoosisolukasvainten merkitys suhteessa ihmisen karsinogeenisuusriskiin on epäselvä.

Mutageenisuus

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

Hedelmällisyyden heikkeneminen

Rotilla ei havaittu hedelmällisyyteen eikä lisääntymiseen kohdistuvia haittavaikutuksia, kun annos oli enintään 2 000 mg/kg (noin 5 kertaa suurempi kuin ihon pinta-alan mg/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 suurempia kuin ihmisen 3 600 mg:n vuorokausiannos (4, 5 ja 8 kertaa suurempia kuin mg/m²-pohjalta laskettu ihmisen vuorokausiannos).

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

Tiineillä hiirillä ei havaittu mitään vaikutuksia annoksella 500 mg/kg/vrk (noin 1/2 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 suurempia kuin ihmiselle mg/m²-pohjalta laskettu 3 600 mg:n vuorokausiannos.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin:

Selluloosa, mikrokiteinen
Kopovidoni
Maissitärkkelys
Krospovidoni
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Talkki
Hydroksiipropyyliselluloosa

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

Läpipainopakkaus: 3 vuotta.

HDPE-purkki: 2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PA/Alu/PVC/alumiini-läpipainopakkaus: 20, 30, 50, 60, 90, 100, 200 tai 500 tablettia.

HDPE-purkki, jossa PP-suljin ja silikageeliä sisältävä kuivausaine: 20 tai 500 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation

Orionintie 1

02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

600 mg tabletti: 34313

800 mg tabletti: 34314

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29.5.2017

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 25.8.2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.10.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Gabapentin Orion 600 mg filmdragerade tabletter
Gabapentin Orion 800 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 600 mg eller 800 mg gabapentin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Vit, bikonvex, oval, filmdragerad tablett med märkning på ena sidan och brytskåra på båda sidorna. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

600 mg: märkta med "D" och "24" på var sin sida om brytskåran. Tablettens storlek 17,4 x 9,1 mm.

800 mg: märkta med "D" och "25" på var sin sida om brytskåran. Tablettens storlek 19,2 x 10,0 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Epilepsi

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

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

Behandling av perifer neuropatisk smärta

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Tabell 1 beskriver upptitreringen vid behandlingsstart. Den gäller vid alla indikationer och rekommenderas för vuxna och ungdomar från 12 år. Doseringsinstruktioner för barn under 12 år finns nedan i separat stycke.

Tabell 1		
DOSERINGSSCHEMA – UPPITRERING VID BEHANDLINGSSTART		
Dag 1	Dag 2	Dag 3
300 mg en gång dagligen	300 mg två gånger dagligen	300 mg tre gånger dagligen

Utsättande av gabapentin

I enlighet med nuvarande klinisk praxis rekommenderas om gabapentin måste sättas ut att detta sker gradvis under minst en vecka, oberoende av indikation.

Epilepsi

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

Vuxna och ungdomar

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

Barn från 6 år

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

Det är inte nödvändigt att följa plasmanivåerna av gabapentin för att fastställa optimal dos. Gabapentin kan också användas i kombination med andra antiepileptika utan att plasmakoncentrationerna av gabapentin förändras eller att serumkoncentrationerna av andra antiepileptika förändras.

Perifer neuropatisk smärta

Vuxna

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

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

Instruktioner för alla indikationsområden

Hos patienter med dåligt allmäntillstånd, d.v.s. låg kroppsvikt, efter organtransplantation etc., bör dosen titreras långsammare, antingen genom svagare styrkor eller genom längre intervaller mellan dosökningarna.

Äldre (över 65 år)

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

Försämrad njurfunktion

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

Tabell 2	
DOSERING AV GABAPENTIN TILL VUXNA, BASERAT PÅ NJURFUNKTION	
Kreatininclearance (ml/minut)	Total dygnsdos ^a (mg/dag)

≥ 80	900–3 600
50–79	600–1 800
30–49	300–900
15–29	150 ^b –600
< 15 ^c	150 ^b –300

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

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

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

Patienter som genomgår hemodialys

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

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

Administreringsätt

Oral användning.

Gabapentin Orion kan intas oberoende av föda och tablettorna eller tablettalvor ska sväljas utan att tuggas tillsammans med tillräckligt med vätska (t.ex. ett glas vatten).

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Allvarliga kutana biverkningar (SCAR)

Allvarliga kutana biverkningar (SCAR), inklusive Stevens–Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och läkemedelsutlöst utslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), som kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats i samband med gabapentinbehandling. Vid tidpunkten för förskrivning ska patienterna informeras om tecknen och symtomen, och övervakas noggrant med avseende på hudreaktioner. Om tecken och symtom som tyder på sådana reaktioner uppträder ska gabapentin sättas ut omedelbart och en alternativ behandling övervägas (efter behov).

Om patienten har utvecklat en allvarlig reaktion såsom SJS, TEN eller DRESS vid användning av gabapentin får behandling med gabapentin aldrig återupptas hos denna patient.

Anafylaktisk reaktion

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

Suicidtankar och självmordsbeteende

Suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlas med antiepileptika för flera indikationer. En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade studier med antiepileptika har också visat en 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 rådas 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 vid behandling med gabapentin, ska utsättande av gabapentin övervägas (se avsnitt 4.8).

Krampanfall

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

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

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

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

Behandling med gabapentin har associerats med yrsel och somnolens, vilket kan öka förekomsten av olycksfall (fallolyckor). Det finns även rapporter efter marknadsintroduktion om medvetandeförlust, förvirring 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, sederig 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 nested 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. Dosjusteringar kan eventuellt behövas hos dessa patienter.

Äldre patienter (över 65 år)

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

Pediatrisk population

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

Felaktig användning, risk för missbruk och beroende

Gabapentin kan orsaka läkemedelsberoende, vilket kan förekomma vid terapeutiska doser. Fall av missbruk och felaktig användning har rapporterats. Patienter med tidigare missbruksproblem kan löpa högre risk för felaktig användning, missbruk och beroende av gabapentin, och gabapentin bör därför användas med försiktighet till sådana patienter. Innan gabapentin förskrivs ska patientens risk för felaktig användning, missbruk och beroende utvärderas nog.

Patienter som behandlas med gabapentin ska övervakas för symtom på felaktig användning, missbruk eller beroende av gabapentin, t.ex. utveckling av tolerans, dosökningar och läkemedelsuppsökande beteende.

Utsättningssymtom

Efter utsättning av gabapentin vid korttids- och långtidsbehandling har utsättningssymtom observerats. Utsättningssymtom kan uppstå kort efter utsättningen, vanligtvis inom 48 timmar. De vanligaste rapporterade symtomen är ångest, sömnsvårigheter, illamående, smärta, svettningar, tremor, huvudvärk, depression, onormal känsla, yrsel och sjukdomskänsla. Förekomsten av utsättningssymtom efter avslutad gabapentinbehandling kan tyda på läkemedelsberoende (se avsnitt 4.8). Patienten ska informeras om detta vid behandlingens början. Om gabapentin ska sättas ut rekommenderas att det görs gradvis under minst 1 vecka, oberoende av indikation (se avsnitt 4.2).

Laboratorietester

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

Steady-state farmakokinetiken för gabapentin är lika för friska försökspersoner och epilepsipatienter.

Samtidig administrering av gabapentin och perorala antikonceptionella medel (noretisteron och/eller etinylöstradiol), påverkar inte heller steady-state kinetiken för respektive produkt.

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

Utsöndringen av gabapentin via njurarna påverkas ej av probenecid.

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Risker relaterade till epilepsi och antiepileptika i allmänhet

Specialistråd bör ges till kvinnor i fertil ålder och särskilt till kvinnor som planerar att bli gravida och kvinnor som är gravida angående den potentiella risken orsakad av både anfall och antiepileptisk behandling för ett foster. Behovet av antiepileptisk behandling bör ses över när en kvinna planerar att bli gravid. Hos kvinnor som behandlas för epilepsi ska inte antiepileptisk behandling avbrytas plötsligt, eftersom detta kan resultera i genombrottsanfall och leda till allvarliga konsekvenser för både mamman och barnet. Monoterapi bör ges i så stor utsträckning som möjligt eftersom behandling med flera antiepileptika kan vara associerad med en högre risk för kongenitala missbildningar än monoterapi, beroende på vilka antiepileptika som används.

Risker relaterade till gabapentin

Gabapentin passerar placentan hos människa.

Data från en nordisk observationsstudie av mer än 1 700 graviditeter exponerade för gabapentin under första trimestern visade inte på högre risk för allvarliga kongenitala missbildningar bland de barn som exponerades för gabapentin jämfört med barnen som inte exponerades och jämfört med de barn som exponerades för pregabalin, lamotrigin och pregabalin eller lamotrigin. På samma sätt har ingen ökad risk för neuroutvecklingsstörningar observerats hos barn som exponerats för gabapentin under graviditeten.

Det fanns begränsade bevis för en högre risk för låg födelsevikt och för tidig födsel men inte för dödfödsel, små i förhållande till graviditetsåldern, låg Apgar-poäng efter 5 minuter och mikrocefali hos nyfödda vars mödrar exponerats för gabapentin.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Gabapentin kan användas under graviditetens första trimester om det anses medicinskt nödvändigt.

Neonatalt abstinenssyndrom har rapporterats hos nyfödda som har exponerats för gabapentin *in utero*. Exponering för både gabapentin och opioider under graviditeten kan öka risken för neonatalt abstinenssyndrom. Nyfödda ska övervakas noggrant.

Amning

Gabapentin utsöndras i modersmjölk. Eftersom effekten på det ammade barnet är okänd, ska försiktighet iakttas när gabapentin ges till ammande kvinnor. Gabapentin ska ges till ammande kvinnor endast om nyttan klart överväger riskerna.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

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

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

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna med minskande allvarlighetsgrad.

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer	Virus-infektioner	Lunginflammation, luftvägsinfektion, urinvägsinfektion, otitis media			
Blodet och lymfsystemet		Leukocytopeni			<i>Trombocytopeni</i>
Immunsystemet			Allergiska reaktioner (t.ex. urtikaria)		<i>Överkänslighetssyndrom (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		Anorexi, ökad aptit	Hyperglykemi (ses oftast hos patienter med diabetes)	Hypoglykemi (ses oftast hos patienter med diabetes)	<i>Hyponatremi</i>
Psykiska störningar		Fientlighet, förvirring och emotionell labilitet, depression, oro, nervositet, onormala tankar	Agitation		<i>Suicidtankar, hallucinationer, läkemedelsberoende</i>

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Centrala och perifera nervsystemet	Somnolens, yrsel, ataxi	Kramper, hyperkinesi, dysartri, amnesi, tremor, insomni, huvudvärk, förnimmelser som t.ex. parestesi, hypestesi, onormal koordinationsförmåga, nystagmus, ökade/minskade eller frånvaro av reflexer.	Hypokinesi, psykisk störning	Medvetandeförlust	<i>Andra rörelserubbningar (t.ex. koreoatetos, dyskinesi, dystoni)</i>
Ögon		Synstörningar som t.ex. amblyopi, diplopi			
Öron och balansorgan		Vertigo			<i>Tinnitus</i>
Hjärtat			Hjärtklappning		
Blodkärl		Hypertoni, vasodilatation			
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Dyspné, bronkit, faryngit, hosta, rinit		Andningsdepression	
Magtarmkanalen		Kräkningar, illamående, dentala avvikelser, gingivit, diarré, buksmärta, dyspepsi, förstoppning, mun- eller halstorrhet, flatulens	Dysfagi		<i>Pankreatit</i>
Lever och gallvägar					<i>Hepatit, gulsot</i>

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Hud och subkutan vävnad		Ansiktsödem, purpura (oftast beskrivet som blåmärken efter fysiskt trauma), utslag, pruritus, akne			<i>Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, angioödem, erythema multiforme, alopeci, läkemedelsutlöst utslag med eosinofili och systemiska symtom (se avsnitt 4.4)</i>
Muskuloskeletalsystemet och bindväv		Artralgi, myalgi, ryggsmärta, ryckningar			<i>Rabdomyolys, myoklonus</i>
Njurar och urinvägar					<i>Akut njursvikt, inkontinens</i>
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Impotens			<i>Brösthypertrofi, gynekomasti, sexuell dysfunktion (inklusive förändrad libido, ejakulationsrubbningar och anorgasmi)</i>
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	Utmattning, feber	Perifert ödem, gångrubbning, asteni, smärta, sjukdomskänsla, influensasymtom	Generaliserat ödem		<i>Utsättningsreaktioner*, bröstsmärta. Plötsliga, oförklarliga dödsfall har rapporterats, där eventuellt orsakssamband med gabapentinbehandling inte har fastställts.</i>
Undersökningar		Minskat antal vita blodkroppar, viktuppgång	Förhöjda leverfunktionstester SGOT (ASAT), SGPT (ALAT) och bilirubin		<i>Förhöjt blodkreatinfosfokinaser</i>

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer		Olycksfall, skrubbsår, frakturer	Fallolyckor		

* Efter utsättning av gabapentin vid korttids- eller långtidsbehandling har utsättningsymtom observerats. Utsättningsymtom kan uppstå kort efter utsättningen, vanligtvis inom 48 timmar. De vanligaste rapporterade symtomen är ångest, sömnsvårigheter, illamående, smärta, svettningar, tremor, huvudvärk, depression, onormal känsla, yrsel och sjukdomskänsla. (se avsnitt 4.4). Förekomsten av utsättningsymtom efter avslutad gabapentinbehandling kan tyda på läkemedelsberoende (se avsnitt 4.8). Patienten bör informeras om detta vid behandlingens början. Om gabapentin ska sättas ut rekommenderas att det görs gradvis under minst 1 vecka, oberoende av indikation (se avsnitt 4.2).

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

Hos patienter som genomgår hemodialys på grund av terminal njursvikt har myopati med förhöjda kreatinkinasvärden rapporterats.

Pediatrik population

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Gabapentindoser upp till 49 gram har inte inneburit akut, livshotande intoxikation. Symtom vid överdosering är yrsel, dubbelseende, sluddrigt tal, dåsighet, medvetandeförlust, letargi och mild diarré. Alla patienter återhämtade sig helt efter symtomatisk behandling. Minskad absorption av gabapentin vid högre doser kan begränsa upptaget av läkemedlet vid överdoseringstillfället och således minimera toxiciteten till följd av överdosering.

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

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

Peroral letal dos av gabapentin identifierades inte hos mus och råttor som fick doser upp till 8 000 mg/kg. Tecken på akut toxicitet hos djur var ataxi, ansträngd andning, ptos, hypoaktivitet eller upphetsning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Analgetika, Gabapentinoider, ATC-kod: N02BF01.

Verkningsmekanism

Gabapentin passerar snabbt över till hjärnan och förhindrar anfall i ett antal djurmodeller för epilepsi. Gabapentin har inte affinitet till vare sig GABA_A- eller GABA_B-receptorer och påverkar inte metabolismen av GABA. Det binder inte till receptorer för andra neurotransmittorer i hjärnan och interagerar inte med natriumkanaler. Gabapentin binder med hög affinitet till subenheten $\alpha_2\delta$ (alfa₂-delta) hos spänningsstyrda kalciumkanaler och det föreslås att bindning till $\alpha_2\delta$ -subenheten kan vara relaterad till gabapentins antiepileptiska effekt hos djur. Screening med en bred panel tyder inte på några andra mål för läkemedlet än $\alpha_2\delta$.

Evidens från flera prekliniska modeller visar att gabapentins farmakologiska aktivitet kan medieras via bindning till $\alpha_2\delta$ genom en minskning av frisättningen av excitoriska neurotransmittorer i 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 hos barn 3–12 år med partiella anfall visades en numerisk men inte statistiskt signifikant skillnad i 50 % responderfrekvens till fördel för gabapentin jämfört med placebo. Ytterligare *post-hoc* analyser av svarsfrekvens per ålder visade ingen statistisk signifikant effekt av ålder, antingen som kontinuerlig eller dikotom variabel (åldersgrupp 3–5 och 6–12 år). Data från denna *post-hoc* analys är summerad i tabellen nedan.

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

*Den modifierade intent-to-treat populationen var definierad som alla patienter vilka var randomiserade till studiemedicinering och som hade utvärderingsbara dagböcker för anfall under 28 dagar både vid baseline och under den dubbel-blinda fasen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter peroral administrering uppnås maximal plasmakoncentration av gabapentin inom 2–3 timmar. Gabapentins biotillgänglighet (fraktion av absorberad dos) tenderar att minska med ökad dos. Den absoluta biotillgängligheten hos en 300 mg kapsel är cirka 60 %. Samtidigt födointag, inkluderande fettrik mat, visar ingen kliniskt signifikant påverkan på gabapentins farmakokinetik.

Gabapentins farmakokinetik påverkas inte av upprepade administrering. Fastän plasmakoncentrationerna av gabapentin vanligen låg mellan 2 mikrog/ml och 20 mikrog/ml i kliniska

studier, var dessa koncentrationer inte prediktiva för säkerhet och effekt. Parametrar över farmakokinetiken visas i Tabell 3.

Tabell 3						
ÖVERSIKT ÖVER GABAPENTINS GENOMSNITTLIGA FARMAKOKINETIKPARAMETRAR (%CV, VARIATIONSKOEFFICIENT) VID STEADY-STATE 8 TIMMAR EFTER ADMINISTRERING						
Farmakokinetisk parameter	300 mg (N = 7)		400 mg (N = 14)		800 mg (N = 14)	
	Medelvärde	%CV	Medelvärde	%CV	Medelvärde	%CV
C_{max} (mikrog/ml)	4,02	(24)	5,74	(38)	8,71	(29)
t_{max} (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) (mikrog•timme/ml)	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
Ae% (%)	NA	NA	47,2	(25)	34,4	(37)

C_{max} = Maximal plasmakoncentration vid steady-state
 t_{max} = Tid för C_{max}
 $t_{1/2}$ = Eliminationshalveringstid
AUC(0–8) = Ytan under plasmakoncentration/tid-kurvan vid steady-state från 0–8 timmar efter administreringen
Ae% = Andel av dosen som utsöndras oförändrat i urin från 0–8 timmar efter administreringen
NA = Ej tillgängligt (Not Available)

Distribution

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

Metabolism

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

Eliminering

Gabapentin utsöndras endast via njurarna, i oförändrad form. Eliminationshalveringstiden för gabapentin är inte dosberoende och är i genomsnitt 5–7 timmar.

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

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

Pediatrik population

Gabapentins farmakokinetik hos barn bedömdes hos 50 friska försökspersoner i åldrarna 1 månad till 12 år. I allmänhet liknar plasmakoncentrationen av gabapentin hos barn över 5 år den som ses hos vuxna vid doser som baseras på mg/kg. I en farmakokinetisk studie av 24 friska, pediatrika individer i åldrarna 1 till 48 månader observerades en 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 indikerar icke-linjäritet mot farmakokinetikparametrarna, inkluderande parametern för biotillgänglighet (F), t.ex. Ae%, CL/F, Vd/F. Eliminationsfarmakokinetiken (parametrar för farmakokinetik som inte

omfattar F , som t.ex. CL_r och $t_{1/2}$), beskrivs bäst genom linjär farmakokinetik. Plasmakoncentrationerna av gabapentin vid steady-state kan förutsägas av data från engångsdosering.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Karcinogenes

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

Mutagenes

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

Effekt på fertilitet

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

Teratogenes

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

Gabapentin orsakade fördröjd benbildning i skalle, vertebra och i främre och bakre extremiteterna hos gnagare, vilket tydde på hämmad fostertillväxt. Dessa effekter uppkom när dräktiga möss fick peroral doser av 1 000 mg eller 3 000 mg/kg/dag under organogenesen och hos rättor som fick 2 000 mg/kg före och under parning och genom hela dräktigheten. Dessa doser är cirka 1–5 gånger högre än dosen 3 600 mg till människa, baserat på mg/m^2 .

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

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

I en teratologistudie på kanin sågs ökad förekomst av postimplantationsförlust hos dräktiga kaniner som gavs 60 mg, 300 mg och 1 500 mg/kg/dag vid organogenesen. Dessa doser var cirka 0,3 till 8 gånger högre än dygnsdosen 3 600 mg till människa, baserat på mg/m^2 . Säkerhetsmarginalerna är otillräckliga för att kunna utesluta risken för dessa effekter hos människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Cellulosa, mikrokristallin
Kopovidon
Majsstärkelse
Krospovidon
Magnesiumstearat

Filmdragering:

Talk
Hydroxipropylcellulosa

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Blisterförpackning: 3 år.
HDPE-burk: 2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PA/Al/PVC/aluminium blisterförpackning: 20, 30, 50, 60, 90, 100, 200 och 500 tabletter.
HDPE-burk med PP-förslutning och torkmedel av kiselgel: 20 och 500 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

600 mg: 34313
800 mg: 34314

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 29.5.2017
Datum för den senaste förnyelsen: 25.8.2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

16.10.2023