

 19. november 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Gabapentin "Accord", hårde kapsler**

**0. D.SP.NR.**

29955

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Gabapentin "Accord"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver 300 mg hård kapsel indeholder 300 mg gabapentin.

Hver 400 mg hård kapsel indeholder 400 mg gabapentin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Hårde kapsler

300 mg

Mat gul/gulligfarvet størrelse "1", ca. 18,90 til 19,70 mm lange, hårde gelatinekapsler påtrykt "G 300" på kapslen med blåt blæk, indeholder hvidt til råhvidt pulver.

400 mg

Mat orange/orangefarvet størrelse "0", ca. 21,00 til 21,80 mm lange, hårde gelatinekapsler påtrykt "G 400" på kapslen med blåt blæk, indeholder hvidt til råhvidt pulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Epilepsi

Gabapentin er indiceret som tillægsbehandling af partiel epilepsi med eller uden sekundære, generaliserede anfald hos voksne og børn på 6 år og derover (se pkt. 5.1).

Gabapentin er indiceret som monoterapi til behandling af partiel epilepsi med eller uden sekundære, generaliserede anfald hos voksne og børn på 12 år og derover (se pkt. 5.1).

Behandling af perifere neuropatiske smerter

Gabapentin er indiceret til behandling af perifere neuropatiske smerter som smertefuld diabetisk neuropati og postherpetisk neuralgi hos voksne.

**4.2 Dosering og administration**

For alle indikationer er initiering af behandlingen anført i titreringsskemaet i tabel 1. Dette anbefales til voksne og til børn på 12 år og derover. Doseringsvejledning til børn under 12 år er anført i et særskilt underafsnit senere i dette afsnit.

|  |
| --- |
| Tabel 1 |
| DOSERINGSPLAN – INITIAL TITRERING |
| Dag 1 | Dag 2 | Dag 3 |
| 300 mg en gang daglig | 300 mg to gange daglig | 300 mg tre gange daglig |

Seponering af gabapentin

Hvis det er nødvendigt at seponere gabapentin, så anbefales det, at det sker gradvist over mindst 1 uge i overensstemmelse med gældende klinisk praksis. Dette gælder for alle indikationer.

Epilepsi

Epilepsi kræver normalt langtidsbehandling. Doseringen fastsættes individuelt af den behandlende læge efter tolerance og virkning hos patienten.

*Voksne og unge*

I kliniske undersøgelser var det effektive dosisinterval 900-3600 mg/dag. Behandlingen kan indledes med dosistitrering som beskrevet i tabel 1 eller ved at give 300 mg 3 gange daglig på dag 1. På baggrund af patientens respons og tolerance kan dosis derefter øges med yderligere 300 mg/dag hver 2.-3. dag op til maksimalt 3600 mg/dag. Langsommere titrering af gabapentindosis kan være nødvendig hos nogle patienter. Det tager mindst 1 uge at nå en dosis på 1800 mg/dag, 2 uger at nå en dosis på 2400 mg/dag og 3 uger at nå en dosis på 3600 mg/dag. Doser på op til 4800 mg/dag var veltolereret i åbne langtidsundersøgelser. Den samlede daglige dosis bør fordeles på tre enkeltdoser. For at undgå gennembrudsanfald bør der ikke gå mere end 12 timer mellem doserne.

*Børn på 6 år og derover*

Initialdosis bør ligge på 10-15 mg/kg/dag, og den effektive dosis opnås ved en optitrering over en periode på ca. 3 dage. Den effektive dosis af gabapentin hos børn på 6 år og derover er 25-35 mg/kg/dag. Doser på op til 50 mg/kg/dag var veltolereret i en langtidsundersøgelse. Den samlede daglige dosis bør fordeles på tre enkeltdoser. Der bør ikke gå mere end 12 timer mellem doserne.

Det er ikke nødvendigt at monitorere plasmakoncentrationerne af gabapentin for at optimere gabapentinbehandlingen. Desuden kan gabapentin anvendes i kombination med andre antiepileptika, uden at gabapentins plasmaniveau eller serumkoncentrationen af andre antiepileptika forandres.

Perifere, neuropatiske smerter

*Voksne*

Behandlingen indledes med en dosistitrering som anført i tabel 1. Alternativt anbefales en startdosis på 900 mg/daglig fordelt på 3 lige store doser. På baggrund af patientens respons og tolerance kan dosis derefter øges med yderligere 300 mg/dag hver 2.-3. dag op til maksimalt 3600 mg/dag. Langsommere titrering af gabapentindosis kan være nødvendig hos nogle patienter. Det tager mindst 1 uge at nå en dosis på 1800 mg/dag, 2 uger at nå en dosis på 2400 mg/dag og 3 uger at nå en dosis på 3600 mg/dag.

Ved behandling af perifere neuropatiske smerter som f.eks. smertefuld diabetisk neuropati og postherpetisk neuropati er virkning og sikkerhed ikke undersøgt i behandlingsperioder på mere end 5 måneder i kliniske undersøgelser. Hvis en patient kræver længere behandling for perifere neuropatiske smerter end 5 måneder, bør den behandlende læge vurdere patientens kliniske status og fastsætte behovet for yderligere behandling.

Vejledning til alle indikationer

Hos patienter med generelt dårlig helbredstilstand, f.eks. lav legemsvægt, efter organtransplantation eller lignende, bør dosistitrering ske langsommere, enten ved at anvende en lavere styrke eller et længere interval mellem dosisøgningerne.

Ældre (over 65 år)

Det kan være nødvendigt at justere dosis hos ældre patienter, da nyrefunktionen nedsættes med alderen (se tabel 2). Somnolens, perifert ødem og asteni kan forekomme hyppigere hos ældre patienter.

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering anbefales hos patienter med nedsat nyrefunktion eller patienter, som er i hæmodialysebehandling. Dette er beskrevet i tabel 2.

|  |
| --- |
| Tabel 2 |
| DOSERING AF GABAPENTIN TIL VOKSNE BASERET PÅ NYREFUNKTION |
| Kreatininclearance (ml/min.) | Samlet daglig dosisa (mg/dag) |
| ≥ 80 | 900-3600 |
| 50-79 | 600-1800 |
| 30-49 | 300-900 |
| 15-29 | 150b-600 |
| < 15c | 150b-300 |

a Den samlede daglige dosis bør fordeles på 3 doser. Nedsat dosis anbefales til patienter med nedsat nyrefunktion (kreatinclearance < 79 ml/min.).

b Den daglige dosis på 150 mg gives som 300 mg hver anden dag.

c Til patienter med kreatinclearance <15 ml/min. bør den daglige dosis nedsættes i forhold til kreatinclearance (f.eks. bør patienter med kreatinclearance på 7,5 ml/min. have halvt så stor daglig dosis som patienter med kreatinclearance på 15 ml/min.).

Patienter i hæmodialyse

Til anuripatienter, der er i hæmodialysebehandling, og som ikke tidligere har været i behandling med gabapentin, anbefales en initialdosis på 300-400 mg og derefter 200-300 mg gabapentin efter hver 4 timers hæmodialyse. På de dage, hvor patienten ikke er i hæmodialysebehandling, bør gabapentin ikke anvendes.

Hos patienter med nedsat nyrefunktion, der er i hæmodialysebehandling, bør vedligeholdelsesdosis af gabapentin baseres på dosisanbefalingerne i tabel 2. I tillæg til vedligeholdelsesdosis anbefales en dosis på yderligere 200-300 mg efter hver 4 timers hæmodialyse.

**Administration**

Oral anvendelse.

Gabapentin kan gives med eller uden mad og skal synkes hele med tilstrækkelig væske (f.eks. et glas vand).

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Selvmordstanker og -adfærd

Der er rapporteret om selvmordstanker og -adfærd hos patienter i behandling med antiepileptika ved flere forskellige indikationer. En metaanalyse af randomiserede placebokontrollerede forsøg med antiepileptika har også vist let forøget risiko for selvmordstanker og -adfærd. Mekanismen bag denne risiko er ikke kendt. Efter markedsføring er der observeret tilfælde af selvmordstanker og -adfærd hos patienter, der blev behandlet med gabapentin (se pkt. 4.8).

Patienter (og plejepersonale) bør tilrådes straks at søge læge, hvis der opstår tegn på selvmordstanker og -adfærd. Patienterne bør overvåges for tegn på selvmordstanker og -adfærd, og passende behandling bør overvejes. Seponering af gabapentin bør overvejes i tilfælde af selvmordstanker og -adfærd.

Anafylaksi

Gabapentin kan forårsage anafylaksi. Tegn og symptomer har i de indberettede tilfælde inkluderet vejrtrækningsbesvær, hævede læber, hævet hals og tunge og hypotension, der krævede øjeblikkelig behandling. Patienter skal instrueres om, at de skal stoppe med at tage gabapentin og straks søge lægehjælp, hvis de oplever tegn eller symptomer på anafylaksi (se pkt 4.8).

Akut pankreatitis

Hvis en patient udvikler akut pankreatitis under behandling med gabapentin, bør seponering af gabapentin overvejes (se pkt. 4.8).

Kramper

Skønt der ikke er evidens for rebound-anfald med gabapentin, kan pludseligt ophør af antiepileptikabehandling hos patienter med epilepsi føre til status epilepticus (se pkt. 4.2).

Som for andre antiepileptika kan visse patienter opleve en stigning i antallet af anfald, eller at der opstår nye typer anfald, med gabapentin.

Som for andre antiepileptika vil forsøg på seponering af andre samtidige antiepileptika hos refraktære patienter, der behandles med mere end ét antiepileptikum for at opnå gabapentinmonoterapi, have en lav succesrate.

Gabapentin betragtes ikke som effektivt til behandling af absencer og kan forværre disse anfald hos nogle patienter. Derfor bør gabapentin anvendes med forsigtighed til patienter med blandede anfaldslidelser, herunder absencer.

Behandling med gabapentin er blevet forbundet med svimmelhed og somnolens, som kan øge forekomsten af uheld (fald). Efter markedsføring er der tillige rapporteret om bevidsthedstab, forvirring og mental svækkelse. Derfor skal patienter rådes til at udvise forsigtighed, indtil de er bekendt med de potentielle virkninger af lægemidlet.

Samtidig behandling med opioider og andre CNS-depressiva

Patienter, som kræver samtidig behandling med af centralnervesystem (CNS)-depressiva, herunder opioder, skal monitoreres for symptomer på CNS-depression, som f.eks. døsighed, sedation og respirationsbesvær. Patienter, som bruger gabapentin og morfin samtidig, kan have forhøjede gabapentinkoncentrationer. Dosen af gabapentin eller samtidig behandling med CNS-depressiva herunder opioider skal reduceres passende (se pkt. 4.5).

Forsigtighed tilrådes ved ordination af gabapentin samtidig med opioider på grund af risikoen for CNS-depression. I en populationsbaseret, observations- og inkorporeret case-kontrol-undersøgelse af opioidbrugere var samtidig ordination af opioider og gabapentin forbundet med en øget risiko for opioidrelateret dødsfald sammenlignet med ordination af opioid alene (justeret odds ratio [aOR], 1,49 [95% CI, 1,18 til 1,88, p <0,001]).

Respirationsdepression

Gabapentin har været forbundet med svær respirationsdepression. Patienter med kompromitteret respirationsfunktion, luftvejssygdom eller neurologisk sygdom, nedsat nyrefunktion, sideløbende brug af CNS-depressiva samt ældre kan have forhøjet risiko for denne alvorlige bivirkning. Dosisjustering kan være nødvendig hos sådanne patienter.

Ældre (over 65 år)

Gabapentin er ikke undersøgt systematisk hos patienter på 65 år og derover. I en dobbeltblindet undersøgelse hos patienter med neuropatiske smerter forekom der somnolens, perifert ødem og asteni hos en noget større procentdel af patienterne på 65 år eller derover end hos yngre patienter. Bortset fra disse fund tyder kliniske undersøgelser hos denne aldersgruppe ikke på en bivirkningsprofil, der er forskellig fra den, som er set hos yngre patienter.

Pædiatrisk population

Effekten af langtidsbehandling (mere end 36 uger) med gabapentin på indlæring, intelligens og udvikling hos børn og unge er ikke tilstrækkeligt undersøgt. Fordelen ved forlænget behandling skal derfor opvejes mod den mulige risiko ved en sådan behandling.

Forkert brug, potentiale for misbrug og afhængighed

Gabapentin kan medføre stofafhængighed, hvilket kan forekomme ved terapeutiske doser. Tilfælde af misbrug og forkert brug er blevet rapporteret. Patienter, der tidligere har haft et misbrug, kan have en højere risiko for forkert brug, misbrug og afhængighed af gabapentin, og gabapentin skal anvendes med forsigtighed hos sådanne patienter. Før gabapentin ordineres, skal patientens risiko for forkert brug, misbrug eller afhængighed evalueres omhyggeligt.

Patienter, der behandles med gabapentin, skal overvåges for symptomer på forkert brug, misbrug eller afhængighed af gabapentin såsom udvikling af tolerans, dosisøgning og stofsøgende adfærd.

Seponeringssymptomer

Efter seponering af kortidsbehandling og langtidsbehandling med gabapentin er der set seponeringssymptomer. Seponeringssymptomer kan forekomme kort tid efter seponering, som regel inden for 48 timer. De hyppigst rapporterede symptomer omfatter angst, søvnløshed, kvalme, smerter, svedtendens, tremor, hovedpine, depression, at føle sig unormal, svimmelhed og utilpashed. Forekomsten af seponeringssymptomer efter seponering af gabapentin kan være tegn på stofafhængighed (se pkt. 4.8). Patienten bør informeres om dette ved behandlingens start. Hvis gabapentin seponeres, anbefales det, at dette sker gradvist over mindst 1 uge uden hensyn til indikationen (se pkt. 4.2).

Svære kutane bivirkninger (SCAR'er)

Svære kutane bivirkninger, herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og lægemiddelfremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller fatale, er blevet rapporteret i forbindelse med behandling med gabapentin. Ved ordinering bør patienterne gøres opmærksomme på tegn og symptomer og monitoreres nøje for hudreaktioner. Hvis der opstår tegn og symptomer på sådanne reaktioner, bør gabapentin straks seponeres, og en alternativ behandling bør overvejes (efter skønnet behov).

Hvis patienten har udviklet en alvorlig reaktion såsom SJS, TEN eller DRESS med anvendelse af gabapentin, må behandling med gabapentin ikke genstartes på noget tidspunkt hos denne patient.

Laboratorieundersøgelser

Der er rapporteret om falsk positive resultater ved brug af teststrimler til semikvantitativ bestemmelse af proteinindholdet i urinen. Det anbefales derfor at verificere et sådant positivt resultat ved at anvende metoder, der er baseret på et andet analytisk princip, f.eks. Biuret-metoden, turbidimetri eller farvestofbindingsmetoder, eller at anvende disse alternative metoder fra starten.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. kapsel, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Respirationsbesvær, sedation og dødsfald associeret med gabapentin ved samtidig administration af CNS-depressiva herunder opioider er blevet rapporteret spontant og i litteraturen. I nogle af disse rapporter er forfatterne bekymret over kombinationen af gabapentin med opioder hos udsatte patienter, hos ældre, hos patienter med alvorlig underliggende respiratorisk sygdom, hos patienter med polypfarmaci og hos stofmisbrugere.

I en undersøgelse med raske frivillige forsøgspersoner (N=12), der fik en 60 mg morfindepotkapsel 2 timer før en 600 mg gabapentinkapsel, steg det gennemsnitlige AUC for gabapentin med 44 % sammenlignet med gabapentin uden morfin. Derfor bør patienter, der kræver samtidig behandling med opioider, omhyggeligt observeres for tegn på CNS-depression, f.eks. somnolens, sedation og åndedrætsbesvær, og gabapentin- eller opioiddosis bør reduceres på passende vis.

Der er ikke observeret interaktion mellem gabapentin og phenobarbital, phenytoin, valproat eller carbamazepin.

Gabapentins steady state-farmakokinetik hos patienter med epilepsi i behandling med disse antiepileptika afviger ikke fra farmakokinetikken hos raske personer.

Samtidig administration af gabapentin og orale kontraceptiva, der indeholder norethindron og/eller ethinyl-østradiol, påvirker ikke disse stoffers steady state-farmakokinetik.

Samtidig administration af gabapentin og antacida, der indeholder aluminium og magnesium, nedsætter gabapentins biotilgængelighed med op til 24 %. Det anbefales, at gabapentin indtages tidligst 2 timer efter administration af antacida.

Den renale udskillelse af gabapentin påvirkes ikke af probenecid.

Et mindre fald i den renale udskillelse af gabapentin, som er set ved anvendelse sammen med cimetidin, ventes ikke at have klinisk betydning.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertilitet

Dyreforsøg viser ingen effekt på fertiliteten (se pkt. 5.3).

Graviditet

*Generel risiko relateret til epilepsi og antiepileptika*

Risikoen for misdannelser hos børn af mødre behandlet med antiepileptika øges med en faktor på 2-3. De hyppigst indberettede misdannelser er læbespalte, kardiovaskulære misdannelser og neuralrørsdefekter. Behandling med flere antiepileptika kan være forbundet med en højere risiko for medfødte misdannelser end ved monoterapi. Det er derfor vigtigt, at monoterapi anvendes, når det er praktisk muligt. Der bør ydes specialistrådgivning til kvinder, som planlægger at blive gravide, samt til kvinder i den fertile alder, og nødvendigheden af antiepileptisk behandling bør revurderes, når en kvinde planlægger at blive gravid. Antiepileptisk behandling bør ikke seponeres pludseligt, da dette kan føre til gennembrudsanfald, der kan få alvorlige konsekvenser for både mor og barn. Forsinket psykisk udvikling hos børn af mødre med epilepsi er set i sjældne tilfælde. Det er ikke muligt at skelne imellem, om forsinket psykisk udvikling skyldes genetiske eller sociale faktorer, maternel epilepsi eller den antiepileptiske behandling.

*Risiko relateret til gabapentin*

Gabapentin passerer den humane placenta.

Der er ingen eller utilstrækkelige data om gravide kvinders brug af gabapentin.

Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Gabapentin må ikke anvendes under graviditet, med mindre den potentielle gavnlige virkning for moderen klart opvejer den potentielle risiko for fosteret.

Det kan ikke med sikkerhed konkluderes, om gabapentin er kausalt forbundet med en øget risiko for medfødte misdannelser, når det anvendes under graviditet. Dette skyldes, at epilepsi alene samt anden samtidig antiepileptisk medicin optræder under hver rapporteret graviditet.

Neonatalt abstinenssyndrom er blevet rapporteret hos nyfødte, som er blevet eksponeret for gabapentin *in utero*. Samtidig eksponering for gabapentin og opioider under graviditeten kan øge risikoen for neonatalt abstinenssyndrom. Nyfødte skal overvåges omhyggeligt.

Amning

Gabapentin udskilles i modermælk. Da effekten på det ammede barn ikke kendes, tilrådes forsigtighed, når gabapentin anvendes til ammende mødre. Gabapentin bør kun anvendes af ammende mødre, hvis fordelene klart opvejer risiciene.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Mærkning.

Gabapentin påvirker i mindre eller moderat grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Gabapentin virker på centralnervesystemet og kan forårsage døsighed, svimmelhed eller andre relaterede symptomer. Disse bivirkninger kan, selvom de kun er milde eller moderate, være potentielt farlige hos patienter, som kører bil eller betjener maskiner. Dette gælder især i starten af behandlingen og efter dosisøgning.

**4.8 Bivirkninger**

De bivirkninger, som er observeret i kliniske undersøgelser af epilepsi (tillægsbehandling og monoterapi) og neuropatiske smerter, er anført i en samlet liste nedenfor efter organklasse og hyppighed (meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000). Når en bivirkning er set med forskellig hyppighed i kliniske undersøgelser, er den anført med den højeste hyppighed.

Andre bivirkninger, som er rapporteret ved erfaring efter markedsføringen, er anført med hyppigheden "ikke kendt" (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) med kursiv på nedenstående liste.

Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

| **System-organ-klasser** | **Bivirkninger** |
| --- | --- |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |
| Meget almindelig | Virusinfektion |
| Almindelig | Pneumoni, luftvejsinfektion, urinvejsinfektion, infektion, otitis media |
| **Blod- og lymfesystem** |
| Almindelig | Leukopeni |
| Ikke kendt | *Trombocytopeni* |
| **Immunsystemet** |
| Ikke almindelig | Allergiske reaktioner (f.eks. urticaria) |
| Ikke kendt | *Overfølsomhedssyndrom (en systemisk reaktion med en variabel tilstand som kan inkludere feber, udslæt, hepatitis, lymfadenopati, eosinofili, og nogle gange andre symptomer), anafylaksi (se pkt. 4.4).* |
| **Metabolisme og ernæring** |
| Almindelig | Anoreksi, øget appetit |
| Ikke almindelig | Hyperglykæmi (oftest observeret hos patienter med diabetes) |
| Sjælden | Hypoglykæmi (oftest observeret hos patienter med diabetes) |
| Ikke kendt | *Hyponatriæmi* |
| **Psykiske forstyrrelser** |
| Almindelig | Fjendtlighed, konfusion og følelsesmæssig labilitet, depression, angst, nervøsitet, abnorm tankegang |
| Ikke almindelig | Agitation |
| Ikke kendt | *Hallucinationer, selvmordstanker, Stofafhængighed* |
| **Nervesystemet** |
| Meget almindelig | Somnolens, svimmelhed, ataksi |
| Almindelig | Konvulsioner, hyperkinesi, dysartri, amnesi, tremor, insomni, hovedpine, føleforstyrrelser som f.eks. paræstesi, hypæstesi, koordinationsforstyrrelser, nystagmus, forstærkede, nedsatte eller fraværende reflekser. |
| Ikke almindelig | Hypokinesi, mental svækkelse |
| Sjælden | Bevidsthedstab |
| Ikke kendt | *Andre bevægelsesforstyrrelser (f.eks. choreoathetosis, dyskinesi, dystoni)* |
| **Øjne** |
| Almindelig | Synsforstyrrelser såsom amblyopi, diplopi |
| **Øre og labyrint** |
| Almindelig | Vertigo |
| Ikke kendt | *Tinnitus* |
| **Hjerte** |
| Ikke almindelig | Palpitationer |
| **Vaskulære sygdomme** |
| Almindelig | Hypertension, vasodilatation |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |
| Almindelig | Dyspnø, bronkitis, faryngit, hoste, rinit |
| Sjælden | Respirationsdepression |
| **Mave-tarmkanalen** |
| Almindelig | Opkastning, kvalme, tandmisdannelser, gingivit, diarré, abdominalsmerter, dyspepsi, obstipation, tørhed i mund eller hals, flatulens. |
| Ikke almindelig | Dysfagi |
| Ikke kendt | *Pankreatit* |
| **Lever og galdeveje** |
| Ikke kendt | *Hepatitis, gulsot* |
| **Hud og subkutane væv** |
| Almindelig | Ansigtsødem, purpura oftest beskrevet som blå mærker som følge af fysiske traumer, udslæt, kløe, akne |
| Ikke kendt | *Stevens-Johnson's syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, angioødem, erythema multiforme, alopeci, lægemiddelfremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (se pkt. 4.4).* |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |
| Almindelig | Artralgi, myalgi, rygsmerter, muskeltrækninger |
| Ikke kendt | *Rhabdomyolyse, myoklonus* |
| **Nyrer og urinveje** |
| Ikke kendt | *Akut nyresvigt, inkontinens* |
| **Det reproduktive system og mammae** |
| Almindelig | Impotens |
| Ikke kendt | *Brysthypertrofi, gynækomasti, seksuel dysfunktion (inklusive libidoforandringer, ejakulationsforstyrrelser og anorgasmi)* |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |
| Meget almindelig | Træthed, feber |
| Almindelig | Perifert ødem, gangforstyrrelser, asteni, smerter, utilpashed, influenzalignende symptomer |
| Ikke almindelig | Generaliseret ødem |
| Ikke kendt | *Abstinensreaktioner\*, brystsmerter. Der er set pludselige uforklarlige dødsfald, hvor årsagssammenhæng med behandling med gabapentin ikke er fastslået.* |
| **Undersøgelser** |
| Almindelig | Nedsat antal hvide blodlegemer, vægtøgning |
| Ikke almindelig | Forhøjet leverfunktionstest SGOT (AST), SGPT (ALT) og bilirubin |
| Ikke kendt | *Forhøjet kreatin-fosfokinase i blodet* |
| **Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer** |
| Almindelig | Hændeligt uheld, fraktur, abrasio |
| Ikke almindelig | Fald |

\* Efter seponering af kortidsbehandling og langtidsbehandling med gabapentin er der set seponeringssymptomer. Seponeringssymptomer kan forekomme kort tid efter seponering, som regel inden for 48 timer. De hyppigst rapporterede symptomer omfatter angst, søvnløshed, kvalme, smerter, svedtendens, tremor, hovedpine, depression, at føle sig unormal, svimmelhed og utilpashed (se pkt. 4.4). Forekomsten af seponeringssymptomer efter seponering af gabapentin kan være tegn på stofafhængighed (se pkt. 4.8). Patienten bør informeres om dette ved behandlingens start. Hvis gabapentin seponeres, anbefales det, at dette sker gradvist over mindst 1 uge uden hensyn til indikationen (se pkt. 4.2).

Der er set tilfælde af akut pankreatit under behandling med gabapentin. Årsagssammenhængen med gabapentin er uklar (se pkt. 4.4).

Hos patienter, der er i hæmodialyse på grund af terminalt nyresvigt, er der set myopati med forhøjede kreatinkinaseniveauer.

Luftvejsinfektioner, otitis media, konvulsioner og bronkitis er kun rapporteret i kliniske undersøgelser af børn. Derudover er aggressiv adfærd og hyperkinesi rapporteret som almindelige i kliniske undersøgelser af børn.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Akut livstruende toksicitet er ikke observeret med gabapentin ved overdosering på op til 49 g. Symptomer ved overdosering er svimmelhed, dobbeltsyn, sløret tale, døsighed, bevidsthedstab, letargi og mild diarré. Alle patienter kom sig helt med støttende behandling. Nedsat absorption af gabapentin ved høje doser kan begrænse absorptionen ved overdosering og dermed mindske den opnåede toksicitet.

Overdosering af gabapentin kan resultere i koma, især hvis det tages sammen med andre CNS-supprimerende præparater.

Selvom gabapentin kan fjernes ved hæmodialyse, er dette erfaringsmæssigt normalt ikke nødvendigt. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion kan hæmodialyse dog være indiceret.

En oral letaldosis af gabapentin er ikke identificeret hos mus og rotter ved doser på op til 8000 mg/kg. Tegn på akut toksicitet hos dyr omfatter ataksi, vejrtrækningsbesvær, ptose, hypoaktivitet eller excitation.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Analgetica, andre analgetika og antipyretika, Gabapendinioder. ATC-kode:
N 02 BF 01.

Virkningsmekanisme

Gabapentin trænger hurtigt ind i hjernen og forhindrer anfald i et utal af epilepsi-dyremodeller. Gabapentin har ingen affinitet til hverken GABAA eller GABAB receptorer eller ændrer metabolismen af GABA. Gabapentin binder ikke til andre neurotransmitter-receptorer i hjernen og interagerer ikke med natriumkanalerne. Gabapentin binder med høj affinitet til α2δ (alpha-2-delta) subenheden i spændingsafhængige kalciumkanaler. Det er denne binding til α2δ subunit, der menes at være årsagen til gabapentins effekt mod anfald hos dyr. En bred panelscreening har ikke indikeret en anden mekanisme end α2δ.

Dokumentation fra flere prækliniske modeller viser, at gabapentins farmakologiske aktivitet muligvis kan blive medieret via en binding til α2δ gennem en reduktion i frigivelse af excitatoriske neurotransmittere i regioner af centralnervesystemet. Denne aktivitet kan ligge til grund for gabapentins effekt mod kramper. Relevansen af disse antikonvulsive virkninger af gabapention hos mennesker er endnu ikke etableret.

Gabapentin har også vist effekt i flere prækliniske smertedyremodeller. Den specifikke effekt af bindingen af gabapentin til α2δ-subdelen foreslås at give forskellige virkninger, der kan være ansvarlige for den analgetiske effekt i dyreforsøg. Gabapentins analgetiske effekt kan foregå i rygmarven såvel som i hjernen gennem interaktion med de descenderende smertehæmmende baner i centralnervesystemet. Relevansen af disse prækliniske egenskaber i forhold til den kliniske effekt hos mennesker kendes ikke.

Klinisk virkning og sikkerhed

En klinisk undersøgelse af tillægsbehandling af partiel epilepsi hos børn i alderen 3-12 år viste en numerisk, men ikke statistisk signifikant, forskel i 50 %-responderraten til fordel for gabapentingruppen sammenlignet med placebo. Derudover viste post hoc-analyse af responderraterne efter alder ikke nogen statistisk signifikant effekt efter alder, hverken som vedvarende eller dikotom variabel (aldersgruppe 3-5 år og 6-12 år).

Dataene fra denne post hoc-analyse er opsummeret i nedenstående tabel:

|  |
| --- |
| Respons (≥50 % forbedring) efter behandling og alder MITT\*-gruppe |
| Aldersgruppe | Placebo | Gabapentin | P-værdi |
| < 6 år | 4/21 (19,0 %) | 4/17 (23,5 %) | 0,7362 |
| 6-12 år | 17/99 (17,2 %) | 20/96 (20,8 %) | 0,5144 |

\* Den modificerede intent to treat-population er defineret som alle patienter, der er randomiseret til forsøgsmedicin, som også har en evaluérbar dagbog over anfald tilgængelig i 28 dage under både baseline- og dobbeltblindet faserne.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Gabapentins maksimale plasmakoncentration opnås inden for 2-3 timer efter oral administration. Gabapentins biotilgængelighed (fraktion af absorberet dosis) falder, når dosis stiger. Den absolutte biotilgængelighed af en 300 mg kapsel er ca. 60 %. Fødeindtagelse, herunder diæt med højt fedtindhold, har ingen klinisk signifikant effekt på gabapentins farmakokinetik.

Gabapentins farmakokinetik påvirkes ikke af gentagen administration. Selvom gabapentins plasmakoncentration i kliniske undersøgelser generelt var 2 µg/ml og 20 µg/ml, var disse koncentrationer ikke prædikative for sikkerhed eller effekt. De farmakokinetiske parametre er anført i tabel 3.

Tabel 3 Resumé af gabapentins gennemsnitlige (% CV) steady state-farmakokinetiske parametre efter administration hver 8. time.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Farmakokinetisk parameter | 300 mg(N = 7) | 400 mg(N = 14) | 800 mg(N=14) |
| Gennemsnit | % CV | Gennemsnit | % CV | Gennemsnit | % CV |
| Cmax (μg/ml) | 4,02 | (24) | 5,74 | (38) | 8,71 | (29) |
| tmax (time) | 2,7 | (18) | 2,1 | (54) | 1,6 | (76) |
| T½ (time) | 5,2 | (12) | 10,8 | (89) | 10,6 | (41) |
| AUC (0-8) (µg\*time/ml) | 24,8 | (24) | 34,5 | (34) | 51,4 | (27) |
| Ae % (%) | NA | NA | 47,2 | (25) | 34,4 | (37) |
| Cmax = Maksimal steady state-plasmakoncentrationtmax = Tid for CmaxT½ = EliminationshalveringstidAUC (0-8) = Steady state-arealet under plasmakoncentration-tidskurven fra tid 0-8 timer efter dosisAe % = Procent af dosis udskilt i uforandret form i urinen fra tid 0-8 timer efter dosisN/A = Ikke tilgængelig |

Fordeling

Gabapentin bindes ikke til plasmaproteiner og har et fordelingsvolumen på 57,7 liter. Hos patienter med epilepsi er gabapentinkoncentrationen i cerebrospinalvæsken (CSF) ca. 20 % af den tilsvarende plasmakoncentration ved steady state. Gabapentin findes i modermælken hos ammende kvinder.

Biotransformation

Der er ingen evidens for metabolisk omsætning hos mennesker. Gabapentin inducerer ikke hepatisk blandede funktionsoxidaseenzymer, som er ansvarlige for lægemiddelmetabolisme.

Elimination

Gabapentin udskilles uomdannet gennem nyrerne alene. Eliminationshalveringstiden for gabapentin er uafhængig af dosis og er i gennemsnit 5-7 timer.

Hos ældre patienter samt hos patienter med nedsat nyrefunktion er plasmaclearance nedsat. Gabapentins eliminationshastighedskonstant, plasmaclearance og renalclearance er direkte proportionale med kreatininclearance.

Gabapentin fjernes fra plasma ved hæmodialyse. Dosisjustering anbefales hos patienter med nedsat nyrefunktion eller patienter, som er i hæmodialysebehandling (se pkt. 4.2).

Gabapentins farmakokinetik hos børn er fastsat hos 50 raske forsøgspersoner i alderen 1 måned til 12 år. Gabapentins plasmakoncentration hos børn >5 år er generelt den samme som hos voksne, når dosis er beregnet i mg/kg.

I et farmakokinetisk studie med 24 raske børn i alderen 1 til 48 måneder, blev der set en ca. 30 % lavere eksponering (AUC), en lavere Cmax og en højere clearance pr. kg legemsvægt sammenlignet med tilgængelige rapporterede data for børn over 5 år.

Linearitet/non-linearitet

Gabapentins biotilgængelighed (fraktion af absorberet dosis) falder, når dosis stiger, hvilket overfører non-linearitet til farmakokinetiske parametre, som omfatter biotilgængelighedsparameteren (F), f.eks. Ae %, CL/F, Vd/F. Eliminationsfarmakokinetik (farmakokinetiske parametre, som ikke omfatter F, f.eks. CLr og T½), beskrives bedst ved lineær farmakokinetik. Gabapentins steady state-plasmakoncentrationer kan forudsiges ud fra en enkeltdosis.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Karcinogenicitet

Gabapentin blev givet gennem føden til mus i doser på 200, 600 og 2000 mg/kg/dag og til rotter i doser på 250, 1000 og 2000 mg/kg/dag i 2 år. Hos hanrotter, der fik den højeste dosis, fandt man en statistisk signifikant stigning i forekomsten af acinære celletumorer i pancreas. Hos rotter, der fik 2000 mg/kg/dag, var den maksimale plasmakoncentration 10 gange højere end plasmakoncentrationen hos mennesker, der fik 3600 mg/dag. Acinære celletumorer i pancreas hos hanrotter havde ingen indflydelse på overlevelsestiden, metastaserede ikke, angreb ikke det omgivende væv og var sammenlignelige med tilsvarende tumorer, som er fundet i kontrolgruppen. Det er uklart, om disse acinære celletumorer i pancreas hos hanrotter har relevans for den karcinogene risiko hos mennesker.

Mutagenicitet

Gabapentin viste intet genotoksisk potentiale. Det var ikke mutagent *in vitro* ved standardundersøgelser med bakterielle celler eller pattedyrsceller. Gabapentin fremkaldte ikke strukturelle kromosomaberrationer i pattedyrsceller *in vitro* eller *in vivo* og fremkaldte ikke mikronukleusdannelse i knoglemarven hos hamstere.

Nedsat fertilitet

Der er ikke set påvirkning af fertilitet eller reproduktion hos rotter ved doser på op til 2000 mg/kg (ca. fem gange den maksimale daglige dosis til mennesker omregnet til mg/m2 på basis af kroppens overfladeareal).

Teratogenicitet

Gabapentin øgede ikke forekomsten af misdannelser sammenlignet med kontrolgruppen hos afkom af mus, rotter eller kaniner ved op til henholdsvis 50, 30 og 25 gange den daglige dosis til mennesker 3600 mg (henholdsvis fire, fem eller otte gange dosis til mennesker omregnet til mg/m2 på basis af kroppens overfladeareal).

Gabapentin medførte forsinket ossifikation af kranie, ryghvirvler, forbens- og bagbensknogler hos gnavere, hvilket indikerer føtal vækstretardering. Disse virkninger sås, når drægtige mus fik orale doser på 1000 eller 3000 mg/kg/dag under organogenesen, og hos rotter, der fik 2000 mg/kg før og under parring samt i drægtighedsperioden. Disse doser svarer til ca. 1-5 gange den humane dosis på 3600 mg omregnet til mg/m2 på basis af kroppens overfladeareal.

Der sås ingen effekt hos drægtige mus ved doser på 500 mg/kg/dag (ca. halvdelen af den daglige humane dosis omregnet til mg/m2 på basis af kroppens overfladeareal).

Der blev observeret en øget incidens af hydroureter og/eller hydronefrose hos rotter, som fik 2000 mg/kg/dag i en fertilitets- og generel reproduktionsundersøgelse, 1500 mg/kg/dag i en teratologiundersøgelse og 500, 1000 og 2000 mg/kg/dag i en perinatal- og postnatalundersøgelse. Signifikansen af disse fund er ukendt, men de er blevet forbundet med forsinket udvikling. Disse doser svarer også til ca. 1-5 gange den humane dosis på 3600 mg omregnet til mg/m2 på basis af kroppens overfladeareal.

I en teratologiundersøgelse hos kaniner sås en øget forekomst af aborter efter implantation hos drægtige kaniner, der fik doser på 60, 300 og 1500 mg/kg/dag givet under organogenesen. Disse doser svarer til ca. 0,3 til 8 gange den daglige humane dosis på 3600 mg omregnet til mg/m2 på basis af kroppens overfladeareal. Sikkerhedsmarginerne er utilstrækkelige til at udelukke, at der er risiko for disse virkninger hos mennesker.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Majsstivelse

Copovidon (E1201)

Poloxamer 407

Magnesiumstearat (E470b)

Kapselskallen

Gelatine

Natriumlaurilsulfat

Titandioxid (E171)

Rød jernoxid (E172) (400 mg)

Gul jernoxid (E172) (300 og 400 mg)

Trykfarve

Shellak (E904)

Propylenglycol (E1520)

Koncentreret ammoniakopløsning

Indigocarminaluminiumlak (E132)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

PVC/PVdC-alu-blister

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevares i originalemballagen for at beskytte mod fugt.

Alu-alu-blister

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevares i originalemballagen for at beskytte mod fugt.

HDPE-beholder

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringstemperatur.

Opbevar i originalemballagen for at beskytte mod fugt.

Hold beholderen tæt lukket.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Kapslerne er pakket i PVC/PVdC-alu-blisterpakning, alu-alu-blisterpakning eller HDPE-beholder.

PVC/PVdC-alu-blister

Aluminiumsfolie med belægning af varmeforseglet lak som folielåg og PVC/PVdC-lamineret formskal.

*Pakningsstørrelser*: 20, 30, 50, 60, 84, 90, 98, 100, 200, 500 og 1000 stk.

Alu-alu-blister

Aluminiumsfolie lamineret med OPA og PVC som formfolie og aluminiumsfolie med belægning af varmeforseglet lak som folielåg.

*Pakningsstørrelser*: 20, 30, 50, 60, 84, 90, 98, 100, 200, 500 og 1000 stk.

HDPE-beholder

Hvid, uigennemsigtig HDPE-beholder med hvid, uigennemsigtig polypropylen børnesikret lukning (med vatmateriale og forsegling) og silica gel-beholder (som tørremiddel).

*Pakningsstørrelser*: 100 og 500 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526 KV Utrecht

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

300 mg: 56606

400 mg: 56607

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

30. september 2016

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

19. november 2024