

22. juli 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Gabapentin "Orion", filmovertrukne tabletter**

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

30358

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Gabapentin "Orion"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

En filmovertrukket tablet indeholder 600 mg eller 800 mg gabapentin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Hvid, bikonveks, elliptisk, filmovertrukket tablet med prægning på den ene side og delekærv på begge sider. Tabletten kan deles i to lige store doser.

600 mg

"D" er præget på den ene side af delekærven og "24" på den anden side. Størrelsen af tabletten er 17,4×9,1 mm.

800 mg

"D" er præget på den ene side af delekærven og "25" på den anden side. Størrelsen af tabletten er 19,2×10,0 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Epilepsi

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

Gabapentin "Orion" er indiceret som monoterapi til behandling af partiel epilepsi, med eller uden sekundære, generaliserede anfald, hos voksne og unge på 12 år og derover.

Behandling af perifere neuropatiske smerter

Gabapentin "Orion" er indiceret til behandling af perifere neuropatiske smerter, som f.eks. smertefuld diabetisk neuropati og postherpetisk neuralgi hos voksne.

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Et titreringsskema for initiering af behandling for alle indikationer er anført i tabel 1. Denne behandlingsplan anbefales for voksne og unge på 12 år og derover. Doseringsvejledning for børn under 12 år er anført i særskilt underafsnit senere i pkt. 4.2.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Tabel 1 | | |
| DOSERINGSPLAN – INITIALTITRERING | | |
| Dag 1 | Dag 2 | Dag 3 |
| 300 mg 1 gang daglig | 300 mg 2 gange daglig | 300 mg 3 gange daglig |

**Seponering af gabapentin**

Hvis det er nødvendigt at seponere gabapentin, anbefales det, i overensstemmelse med gældende klinisk praksis, at det sker gradvist over mindst 1 uge, afhængigt af indikationen.

**Epilepsi**

Epilepsi kræver sædvanligvis langtidsbehandling. Dosis fastsættes af den behandlende læge i henhold til individuel tolerans og virkning.

*Voksne og unge*

I kliniske studier er det effektive dosisinterval 900-3.600 mg/dag. Behandlingen indledes med dosistitrering, som anført i tabel 1, eller en initialdosis på 300 mg 3 gange daglig på dag 1. På baggrund af patientens respons og tolerans kan dosis derefter øges med en dosistilvækst på 300 mg daglig hver 2.-3. dag op til maksimalt 3.600 mg daglig. Hos nogle patienter kan det være nødvendigt med en langsommere titrering af gabapentindosis. Det tager mindst 1 uge at nå en dosis på 1.800 mg daglig, 2 uger at nå en dosis på 2.400 mg daglig, og i alt 3 uger at nå en dosis på 3.600 mg daglig. Doser på op til 4.800 mg daglig var veltolereret i åbne langtidsstudier. Den totale daglige dosis bør fordeles på 3 enkeltdoser. For at undgå gennembrudsanfald bør der ikke gå mere end 12 timer mellem doserne.

*Børn på 6 år og derover*

Initialdosis er 10-15 mg/kg/dag, og den effektive dosis opnås ved dosistitrering 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 et åbent langtidsstudie. Den totale daglige dosis bør fordeles på 3 enkeltdoser, og der bør ikke gå mere end 12 timer mellem doserne.

Det er ikke nødvendigt at monitorere plasmaniveauerne for at fastsætte den optimale gabapentinbehandling. Derudover kan gabapentin anvendes sammen med andre antiepileptika, uden at plasmaniveauet af gabapentin eller serumkoncentrationen af andre antiepileptika forandres.

**Perifere neuropatiske smerter**

*Voksne*

Behandlingen indledes med dosistitrering som anført i tabel 1. Alternativt anbefales en initialdosis på 900 mg daglig fordelt på 3 lige store doser. På baggrund af patientens respons og tolerans kan dosis derefter øges med en dosistilvækst på 300 mg daglig hver 2.-3. dag op til maksimalt 3.600 mg daglig. Hos nogle patienter kan det være nødvendigt med en langsommere titrering af gabapentindosis. Det tager mindst 1 uge at nå en dosis på 1.800 mg daglig, 2 uger at nå en dosis på 2.400 mg daglig, og i alt 3 uger at nå en dosis på 3.600 mg daglig.

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

**Vejledning for alle indikationer**

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

*Ældre (over 65 år)*

Dosisreduktion hos ældre kan være nødvendig på grund af nedsat nyrefunktion (se tabel 2). Søvnighed, perifere ødemer og asteni kan forekomme hyppigere hos ældre patienter.

*Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering anbefales hos patienter med nedsat nyrefunktion og/eller patienter, som er i hæmodialysebehandling. Dette er beskrevet i tabel 2. Gabapentin 100 mg kapsler kan anvendes hos patienter med nyreinsufficiens for at kunne følge dosisanbefalingerne.

|  |  |
| --- | --- |
| Tabel 2 | |
| DOSERING AF GABAPENTIN HOS VOKSNE BASERET PÅ NYREFUNKTIONEN | |
| Kreatininclearance (ml/min) | Total daglig dosisa (mg/dag) |
| ≥ 80 | 900-3.600 |
| 50-79 | 600-1.800 |
| 30-49 | 300-900 |
| 15-29 | 150b-600 |
| < 15c | 150b-300 |

a Den totale daglige dosis bør fordeles på 3 doser. Nedsat dosis anbefales hos patienter med nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 79 ml/min).

b Den daglige dosis på 150 mg gives som 300 mg hver 2. dag.

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

*Patienter i hæmodialysebehandling*

Anuripatienter, der er i hæmodialysebehandling, og som ikke tidligere har været i behandling med gabapentin, gives initialt en støddosis på 300-400 mg gabapentin, derefter 200-300 mg gabapentin efter hver 4 timers hæmodialyse. På dage, hvor patienten ikke er i hæmodialysebehandling, bør gabapentin ikke anvendes.

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**

Til oral anvendelse.

Gabapentin "Orion" kan indtages med eller uden føde, og tabletter/halve tabletter skal synkes (må ikke tygges) med en tilstrækkelig mængde 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**

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.

Anafylaksi

Gabapentin kan forårsage anafylaksi. I rapporterede tilfælde har tegn og symptomer omfattet åndedrætsbesvær, hævelse af læber, svælg og tunge og hypotension, der kræver omgående behandling. Patienter skal informeres om, at de skal seponere gabapentin og omgående søge lægehjælp, hvis de får tegn eller symptomer på anafylaksi (se pkt. 4.8).

Selvmordstanker og -adfærd

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

Patienter (og patienters plejepersonale) bør rådes til at søge læge, hvis der opstår tegn på selvmordstanker eller -adfærd. Patienter bør overvåges for, om de får tegn på selvmordstanker og -adfærd, og passende behandling bør overvejes. Seponering af gabapentin behandlingen bør overvejes i tilfælde af selvmordstanker og -adfærd.

Akut pancreatitis

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

Krampeanfald

Skønt der ikke er evidens for rebound krampeanfald 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 der opstår nye typer af anfald med gabapentin.

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

Gabapentin betragtes ikke som effektivt i behandlingen af generaliserede anfald som f.eks. absencer og kan forværre disse anfald hos nogle patienter. Derfor bør gabapentin anvendes med forsigtighed hos patienter med blandede anfaldslidelser, hvori der indgår absencer.

Behandling med gabapentin kan være forbundet med svimmelhed og døsighed, hvilket kan øge risikoen for faldulykker. Efter markedsføring er der set tilfælde af forvirring, bevidsthedstab samt nedsat mental funktion. Patienter skal derfor rådgives om at udvise forsigtighed, indtil de er bekendt med den potentielle virkning af medicinen.

Samtidig behandling med opioider og andre CNS-depressiva

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

Forsigtighed tilrådes ved ordination af gabapentin samtidigt med opioider på grund af risiko for CNS-depression. I et populationsbaseret, observationelt, inkorporeret case-kontrolstudie af opioidbrugere, var en samtidig ordination af opioider og gabapentin forbundet med en øget risiko for opioidrelateret død sammenlignet med anvendelse af opioid udskrevet 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 til behandling af patienter på 65 år eller derover. I et dobbeltblindt studie hos patienter med neuropatiske smerter forekom søvnighed, perifert ødem og asteni hos en større procentdel af patienterne på 65 år eller derover end hos yngre patienter. Bortset fra disse fund tyder kliniske studier hos denne aldersgruppe ikke på en bivirkningsprofil, der er forskellig fra den, der er set hos yngre patienter.

Pædiatrisk population

Virkningen af langtidsbehandling med gabapentin (mere end 36 uger) på indlæring, intelligens og udvikling hos børn og unge er ikke tilstrækkeligt undersøgt. Fordelen af 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 korttidsbehandling 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).

Laboratorieundersøgelser

Der kan være falsk-positive resultater ved semi-kvantitativ bestemmelse af protein­indholdet i urinen. Det anbefales derfor at verificere et sådant testresultat ved at anvende metoder, der er baseret på et andet analytisk princip som f.eks. Biuret-metoden, turbidimetri eller farvestofbindingsmetoder, eller at anvende disse alternative metoder fra starten.

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

Respirationsbesvær, sedation og død associeret med gabapentin ved samtidig administration med CNS-depressiva, herunder opoider, er blevet rapporteret spontant og i litteraturen. I nogle af disse rapporter er forfatterne bekymrede over kombinationen af ​​gabapentin med opioider hos svage patienter, hos ældre, hos patienter med alvorlig underliggende åndedrætssygdom, hos patienter med polyfarmaci og hos patienter med stofmisbrugslidelser.

I et studie med raske frivillige (N=12), der fik 60 mg morfin depotkapsler 2 timer før en 600 mg gabapentin kapsel, 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, som f.eks. søvnighed, sedation og respirationsdepression, og dosis af gabapentin eller opioider bør reduceres på passende vis.

Der er ikke set interaktion mellem gabapentin og phenobarbital, phenytoin, valproinsyre 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 ethinyløstradiol, 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**

Graviditet

**Generel risiko relateret til epilepsi og antiepileptika**

Der bør ydes specialistrådgivning angående potentielle risici for et foster forårsaget af både krampeanfald og antiepileptisk behandling til kvinder i den fødedygtige alder, og specielt til kvinder der planlægger graviditet samt til gravide kvinder. Nødvendigheden af antiepileptisk behandling bør revurderes, når en kvinde planlægger at blive gravid. Hos kvinder med epilepsi bør antiepileptisk behandling ikke seponeres pludseligt, da dette kan føre til gennembrudsanfald, der kan få alvorlige konsekvenser for både moder og barn. Monoterapi foretrækkes når det er muligt, da behandling med flere antiepileptiske lægemidler kan være associeret med en højere risiko for medfødte misdannelser end monoterapi, afhængigt af hvilke antiepileptiske lægemidler som anvendes.

**Risiko relateret til gabapentin**

Gabapentin passerer den humane placenta.

Data fra et nordisk observationsstudie med mere end 1.700 graviditeter eksponeret for gabapentin i det første trimester viste ingen højere risici for væsentlige medfødte misdannelser hos børnene, der blev eksponeret for gabapentin, sammenlignet med børnene, der ikke blev eksponeret, og sammenlignet med børnene eksponeret for pregabalin, lamotrigin og pregabalin eller lamotrigin. Ligeledes blev der ikke observeret øget risiko for forstyrrelser i nervesystemets udvikling hos børn eksponeret for gabapentin under graviditet.

Der var begrænset evidens for en højere risiko for lav fødselsvægt og præmatur fødsel, men ikke for dødfødsel, lille størrelse i forhold til gestationsalder, lav Apgar-score efter 5 minutter og mikrocefali hos nyfødte af kvinder eksponeret for gabapentin.

Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Gabapentin kan anvendes under første trimester af graviditet, hvis det er klinisk nødvendigt.

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 virkningen 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.

Fertilitet

Dyrestudier viste ingen effekt på fertiliteten (se pkt. 5.3).

**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 fremkalde omtågethed, svimmelhed eller andre lignende symptomer. Selv hvis disse bivirkninger kun er milde eller moderate, kan de potentielt være farlige for patienter, der fører motorkøretøj eller betjener maskiner. Der bør tages højde herfor, særligt i forbindelse med behandlingsstart eller ved dosisøgning.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkninger, der er set i kliniske studier af epilepsi (tillægsbehandling og monoterapi) og neuropatiske smerter, er anført i en samlet liste nedenfor. De er anført efter organklasse og hyppighed; meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000). Hvis en bivirkning er set med forskellig hyppighed i kliniske studier, er den anført med den højeste hyppighed.

Yderligere bivirkninger, der er rapporteret efter markedsføring, er anført nedenfor med hyppigheden "Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)" i kursiv.

Inden for hver gruppe af bivirkninger er bivirkningerne opstillet efter faldende sværhedsgrad.

| **Systemorganklasse** | **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)** | **Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** | virusinfektion | pneumoni, luftvejsinfektion, urinvejsinfektion, infektion, otitis media |  |  |  |
| **Blod og lymfesystem** |  | leukopeni |  |  | *trombocytopeni* |
| **Immunsystemet** |  |  | allergiske reaktioner (f.eks. urticaria) |  | *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** |  | appetitløshed, øget appetit | hyperglykæmi (oftest set hos patienter med diabetes) | hypoglykæmi (oftest set hos patienter med diabetes) | *hyponatriæmi* |
| **Psykiske forstyrrelser** |  | fjendtlighed, konfusion og følelsesmæssig labilitet, depression, angst, nervøsitet, abnorm tankegang | agitation |  | *selvmordstanker, hallucinationer, stofafhængighed* |
| **Nervesystemet** | døsighed, svimmelhed, ataksi | konvulsioner, hyperkinesi, dysartri, amnesi, tremor, søvnløshed, hovedpine, føleforstyrrelser som f.eks. paræstesi, hypæstesi, unormal koordination, nystagmus, forstærkede, nedsatte eller fraværende reflekser | hypokinesi, mental svækkelse | bevidsthedstab | *andre forstyrrelser i bevægeapparatet (f.eks. choreoatetose, dyskinesi, dystoni)* |
| **Øjne** |  | synsforstyrrelser som f.eks. amblyopi, diplopi |  |  |  |
| **Øre og labyrint** |  | vertigo |  |  | *tinnitus* |
| **Hjerte** |  |  | palpitationer |  |  |
| **Vaskulære sygdomme** |  | hypertension, vasodilatation |  |  |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  | dyspnø, bronkitis, pharyngitis, hoste, rhinitis |  | respirationsdepression |  |
| **Mave-tarm-kanalen** |  | opkastning, kvalme, tandmisdannelser, gingivitis, diarré, abdominalsmerter, dyspepsi, obstipation, tørhed i mund eller hals, flatulens | dysfagi |  | *pancreatitis* |
| **Lever og galdeveje** |  |  |  |  | *hepatitis, icterus* |
| **Hud og subkutane væv** |  | ansigtsødem, purpura, oftest beskrevet som blå mærker, som skyldes et fysisk traume, udslæt, kløe, akne |  |  | *Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, angioødem, erythema multiforme, alopeci, lægemiddelfremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (se pkt. 4.4)* |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  | arthralgi, myalgi, rygsmerter, muskeltrækninger |  |  | *rhabdomyolyse, myoklonus* |
| **Nyrer og urinveje** |  |  |  |  | *akut nyresvigt, inkontinens* |
| **Det reproduktive system og mammae** |  | impotens |  |  | *mammahypertrofi, gynækomasti, seksuel dysfunktion (inklusive ændring i libido, ejakulationsforstyrrelser og anorgasme)* |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | træthed, feber | perifert ødem, gangforstyrrelser, asteni, smerter, utilpashed, influenzalignende symptomer | generaliseret ødem |  | *seponeringssymptomer\*, brystsmerter. Der er set pludselig uforklarlig død, hvor årsagssammenhængen til behandling med gabapentin ikke er fastlagt.* |
| **Undersøgelser** |  | nedsat antal hvide blodlegemer, vægtstigning | forhøjede levertal ASAT, ALAT og bilirubin |  | *øget serum-kreatininfosfokinase* |
| **Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer** |  | uheld, fraktur, abrasio | Fald |  |  |

\* Efter seponering af korttidsbehandling 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 pancreatitis under behandling med gabapentin. Årsagssammenhængen er uklar (se pkt. 4.4).

Der er set tilfælde af myopati med forhøjede kreatinkinaseniveauer hos patienter i hæmodialysebehandling pga. nyresvigt i slutstadiet.

Pædiatrisk population

Der er kun set luftvejsinfektioner, otitis media, konvulsioner og bronkitis i kliniske studier hos børn. Derudover er aggressiv opførsel og hyperkinesi rapporteret som almindelige i kliniske studier hos 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

**4.9 Overdosering**

Akut livstruende toksicitet er ikke observeret med gabapentin ved overdosering på op til 49 g. Symptomer ved overdosering omfatter svimmelhed, dobbeltsyn, sløret tale, omtågethed, bevidsthedstab, letargi og let diarré. Alle patienter er fuldt restituerede efter understøttende behandling. Nedsat absorption af gabapentin ved høje doser kan begrænse absorptionen ved overdosering og dermed mindske den opnåede toksicitet.

Overdoser med gabapentin kan resultere i koma, især hvis det tages i kombination med andre CNS-depressive lægemidler.

Selvom gabapentin kan elimineres 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 8.000 mg/kg. Tegn på akut toksicitet hos dyr omfatter ataksi, vejrtrækningsbesvær, ptose, hypoaktivitet eller ekscitation.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Analgetica, gabapentinoider, ATC-kode: N02BF01.

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 og ændrer ikke metabolismen af GABA. Gabapentin binder ikke til andre neurotransmitter-receptorer i hjernen og interagerer ikke med natriumkanalerne. Gabapentin binder med høj affinitet til α2δ (alpha2-delta) subenheden i spændingsafhængige kalciumkanaler. Det er denne bindingen til α2δ subunit der menes at være årsagen til gabapentins virkning mod krampeanfald hos dyr. En bred panelscreening har ikke indikeret en anden mekanisme end α2δ.

Dokumentation fra flere non-kliniske 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 virkning mod kramper. Relevansen af disse antikonvulsive virkninger af gabapentin hos mennesker er endnu ikke klarlagt.

Gabapentin har også vist virkning i flere non-kliniske dyremodeller vedrørende smerte. Den specifikke virkning af bindingen af gabapentin til α2δ-subdelen er foreslået at give forskellige virkninger, som kan være ansvarlige for den analgetiske virkning i dyrestudier. Den analgetiske virkning af gabapentin kan foregå i rygmarven såvel som i hjernen gennem interaktion med de descenderende smertehæmmende baner i centralnervesystemet. Relevansen af disse non-kliniske egenskaber i forhold til den kliniske virkning hos mennesker kendes ikke.

Klinisk virkning og sikkerhed

Et klinisk studie med supplerende behandling af partiel epilepsi hos børn i alderen 3 til 12 år viser en numerisk, men ikke statistisk signifikant forskel i 50 %-respondentraten til fordel for gabapentingruppen sammenlignet med placebo. Derudover afslører *post-hoc*-analyser af respondentrater efter alder ikke en statistisk virkning efter alder, hverken som vedvarende eller dikotomisk variabel (aldersgruppe 3-5 år og 6-12 år). Data fra denne ekstra *post-hoc*-analyse er opsummeret i tabellen nedenfor:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Respons (≥ 50 % forbedring) i forhold til MITT-population\* behandling og alder | | | |
| Alder | 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 |

\* "*Modified intent to treat*"-populationen er defineret som alle patienter, der er randomiseret til forsøgsmedicin, og som også har evaluerbar dagbog over anfald tilgængelig i alle 28 dage under både *baseline* og dobbelt-blind-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. Absolut biotilgængelighed af en 300 mg kapsel er ca. 60 %. Fødeindtagelse, herunder diæt med højt fedtindhold, har ingen klinisk betydende virkning på gabapentins farmakokinetik.

Gabapentins farmakokinetik påvirkes ikke af gentagen administration. Selvom gabapentins plasmakoncentration i kliniske studier generelt var 2-20 µg/ml, er disse koncentrationer ikke prædikative for sikkerhed eller virkning. Farmakokinetiske parametre er anført i tabel 3.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Tabel 3 | | | | | | |
| Resumé af gennemsnitlig *steady-state* farmakokinetiske parametre for gabapentin 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 |
| Cmaks (mikrog/ml) | 4,02 | (24) | 5,74 | (38) | 8,71 | (29) |
| tmaks.(t) | 2,7 | (18) | 2,1 | (54) | 1,6 | (76) |
| T1/2 (t) | 5,2 | (12) | 10,8 | (89) | 10,6 | (41) |
| AUC (0-8) (mikrog•t/ml) | 24,8 | (24) | 34,5 | (34) | 51,4 | (27) |
| Ae% (%) | N/A | N/A | 47,2 | (25) | 34,4 | (37) |
| Cmaks = Maksimal *steady-state* plasmakoncentration  tmaks = Tid til Cmaks  T½ = Eliminationshalveringstid  AUC(0-8) = *Steady-state*-arealet under plasmakoncentrations-tidskurven fra 0-8 timer efter indgift af dosis  Ae% = Procent af dosis udskilt uforandret i urinen fra 0-8 timer efter dosis  N/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 ca. 20 % af den tilsvarende laveste plasmakoncentration ved *steady-state*. Gabapentin findes i modermælk hos ammende kvinder.

Biotransformation

Der er ingen evidens for metabolisk omsætning hos mennesker. Gabapentin inducerer ikke hepatic mixed function oxidase-enzymer ansvarlige for lægemiddelmetabolisme.

Elimination

Gabapentin udskilles udelukkende uomdannet gennem nyrerne. Gabapentins halveringstid er dosisuafhængig og er gennemsnitlig 5-7 timer.

Hos ældre patienter samt patienter med nedsat nyrefunktion er gabapentins plasma­clear­ance nedsat. Gabapentins eliminationshastighedskonstant, plasmaclearance og renal clearance er direkte proportionel med kreatininclearance.

Gabapentin fjernes fra plasma ved hæmodialyse. Dosisjustering anbefales hos patienter med nedsat nyrefunktion samt hos patienter i behandling med hæmodialyse (se pkt. 4.2).

Pædiatrisk population

Gabapentins farmakokinetik hos børn er fastsat hos 50 raske forsøgspersoner i alderen

1 måned til 12 år. Gabapentins plasmakoncentration hos børn > 5 år er 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 Cmaks 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 biotilgængeligheds-parameter (F), som f.eks. Ae %, CL/F, Vd/F. Eliminationsfarmakokinetik (farmakokinetiske parametre, som ikke omfatter F, som 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 i foderet til mus i doser på 200, 600 og 2.000 mg/kg/dag og til rotter i doser på 250, 1.000 og 2.000 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 pankreas. Hos rotter, der fik 2.000 mg/kg/dag, var den maksimale plasmakoncentration 10 gange højere end plasmakoncentrationen hos mennesker, der fik 3.600 mg/dag. Acinære celletumorer i pankreas hos hanrotter har en lav malignitetsgrad. Disse har ingen indflydelse på overlevelsestiden, metastaserer ikke, angriber ikke det omgivende væv og er sammenlignelige med tilsvarende tumorer, som er fundet hos kontrolgruppen. Det er uklart, om disse acinære celletumorer i pankreas hos hanrotter har relevans for den karcinogene risiko hos mennesker.

Mutagenicitet

Gabapentin viser ikke genotoksisk potentiale. Det er ikke mutagent *in vitro* ved standardanalyser med bakterie- eller pattedyrsceller. Gabapentin har ikke fremkaldt strukturelle kromosom-abberationer i pattedyrsceller *in vitro* eller *in vivo*. Gabapentin har ikke fremkaldt mikronucleusdannelse i knoglemarven hos hamstere.

Forringelse af fertilitet

Der er ikke set påvirkning af fertilitet eller reproduktion hos rotter ved doser på op til 2.000 mg/kg (ca. 5 gange den maksimale daglige dosis til mennesker omregnet til mg/m2 på basis af kroppens overfladeareal).

Teratogenicitet

Gabapentin øger ikke forekomsten af misdannelser, sammenlignet med kontrolgruppen, hos afkom af mus, rotter eller kaniner ved doser op til henholdsvis 50, 30 og 25 gange den daglige dosis til mennesker på 3.600 mg (henholdsvis 4, 5 og 8 gange dosis til mennesker omregnet til mg/m2).

Gabapentin medfører forsinket ossifikation i kraniet, ryghvirvler, forbens- og bagbensknogler hos gnavere, hvilket indikerer føtal vækstretardering. Disse virkninger ses, når drægtige mus bliver givet orale doser på 1.000 eller 3.000 mg/kg/dag under organogenesen og hos rotter, der får 2.000 mg/kg før og under parring samt i drægtighedsperioden. Disse doser svarer til ca. 1-5 gange dosis til mennesker på 3.600 mg omregnet til mg/m2.

Der ses ingen virkning hos drægtige mus ved doser på 500 mg/kg/dag (ca. halvdelen af den daglige dosis til mennesker omregnet til mg/m2).

Øget forekomst af hydroureter og/eller hydronefrose er set hos rotter, der fik 2.000 mg/kg/dag i en undersøgelse af fertilitet og generel reproduktion, 1.500 mg/kg/dag i et teratologistudie og 500, 1.000 og 2.000 mg/kg/dag i et perinatalt og postnatalt studie. Betydningen af disse fund kendes ikke, men de er forbundet med forsinket udvikling. Disse doser svarer til ca. 1-5 gange dosis til mennesker på 3.600 mg omregnet til mg/m2.

I et teratologistudie i kaniner ses en øget forekomst af aborter efter implantation hos drægtige kaniner, der fik 60, 300 og 1500 mg/kg/dag under organogenesen. Disse doser svarer til ca. 0,3-8 gange den daglige dosis til mennesker på 3.600 mg omregnet til mg/m2. Sikkerhedsmarginerne er utilstrækkelige til at udelukke, at der er risiko for disse virkninger hos mennesker.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Mikrokrystallinsk cellulose

Copovidon

Majsstivelse

Crospovidon

Magnesiumstearat

Filmovertræk

Talcum

Hydroxypropylcellulose

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

Blisterpakning: 3 år.

HDPE-beholder: 2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blisterpakning af PA/Al/PVC/aluminium

Pakningsstørrelser: 20, 30, 50, 60, 90, 100, 200 og 500 tabletter.

HDPE-beholder med PP-lukning og tørremiddel af silicagel

Pakningsstørrelser: 20 og 500 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Finland

**Repræsentant**

Orion Pharma A/S

Ørestads Boulevard 73

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

600 mg: 57980

800 mg: 57981

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

16. juni 2017

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

22. jul 2024