

17. juli 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Gabapentin "Strides", hårde kapsler**

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

32598

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Gabapentin "Strides"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver 100 mg hård kapsel indeholder 100 mg gabapentin.

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

Gabapentin "Strides" 100 mg hårde kapsler: Uigennemsigtig hvid hætte og uigennemsigtig hvid underdel præget med ’S617/100 mg' på hætten med spiseligt blåt blæk og ’’ på underdelen med spiseligt grønt blæk. Fyldt med hvidt til off-white pulver. Kapselstørrelsen er 15,80 mm ± 0,4 mm.

Gabapentin "Strides" 300 mg hårde kapsler: Uigennemsigtig gul hætte og uigennemsigtig gul underdel præget med ’S618/300 mg' på hætten med spiseligt blåt blæk og ’’ på underdelen med spiseligt grønt blæk. Fyldt med hvidt til off-white pulver. Kapselstørrelsen er 19,30 mm ± 0,4 mm.

Gabapentin "Strides" 400 mg hårde kapsler: Uigennemsigtig blå hætte og uigennemsigtig blå underdel præget med ’S619/400 mg' på hætten med spiseligt hvidt blæk og ’’ på underdelen med spiseligt hvidt blæk, fyldt med hvidt til off-white pulver. Kapselstørrelsen er 21,40 mm ± 0,4 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Epilepsi

Gabapentin er indiceret som supplerende behandling af partielle epileptiske krampeanfald med eller uden sekundære, generaliserede anfald hos voksne og børn i alderen 6 år og derover (se pkt. 5.1).

Gabapentin er som monoterapi indiceret til behandling af partielle epileptiske krampeanfald med eller uden sekundære, generaliserede anfald hos voksne og unge i alderen 12 år og derover.

Behandling af perifere neuropatiske smerter

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

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Et titreringsskema til initiering af behandling for alle indikationer er anført i tabel 1. Dette skema anbefales til voksne og unge i alderen 12 år og derover. Doseringsvejledning for børn under 12 år er anført i et særskilt underpunkt senere i dette punkt.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Tabel 1 | | |
| DOSERINGSPLAN – INDLEDENDE TITRERING | | |
| Dag 1 | Dag 2 | Dag 3 |
| 300 mg én gang dagligt | 300 mg 2 gange dagligt | 300 mg 3 gange dagligt |

Seponering af gabapentin

Ifølge de gældende anbefalinger for klinisk praksis ved seponering af behandlingen bør gabapentin nedtrappes over mindst 1 uge uafhængigt af indikationen.

Epilepsi

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

*Voksne og unge*

I kliniske studier er det effektive doseringsinterval 900‑3 600 mg/dag Behandlingen indledes med dosistitrering, som beskrevet i tabel 1, eller ved at administrere 300 mg 3 gange dagligt på dag 1. På baggrund af patientens respons og tolerabilitet kan dosis derefter øges i trin på 300 mg/dag hver 2. ‑3. dag op til en maksimal dosis på 3 600 mg/dag. Hos enkelte patienter kan det være relevant med en langsommere titrering af gabapentin-doseringen. Det tager mindst 1 uge at nå en dosis på 1 800 mg/dag, i alt 2 uger at nå en dosis på 2 400 mg/dag, og i alt 3 uger at nå en dosis på 3 600 mg/dag. Doser på op til 4 800 mg daglig var veltolereret i åbne kliniske langtidsstudier. Den totale daglige dosis skal fordeles på 3 enkeltdoser. For at undgå gennembruds-krampeanfald bør der ikke gå mere end 12 timer mellem doserne.

*Børn i alderen 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 i alderen 6 år og ældre er 25‑35 mg/kg/dag. Doser på op til 50 mg/kg/dag var veltolereret i et klinisk langtidsstudie. Den totale daglige dosis skal fordeles på 3 enkeltdoser, og der bør ikke gå mere end 12 timer mellem doserne.

Det er ikke nødvendigt at overvåge plasmakoncentrationerne for at optimere gabapentinbehandlingen. Derudover kan gabapentin anvendes i kombination med andre antiepileptika uden behov for at ændre plasmakoncentrationen af gabapentin eller serumkoncentrationen af andre antiepileptika.

Perifere neuropatiske smerter

*Voksne*

Behandlingen indledes med dosistitrering, som beskrevet i tabel 1. Alternativt anbefales en initialdosis på 900 mg/dag fordelt på 3 lige store doser. På baggrund af patientens respons og tolerabilitet kan dosis derefter øges i trin på 300 mg/dag hver 2. ‑3. dag op til en maksimal dosis på 3 600 mg/dag. Hos enkelte patienter kan det være relevant med en langsommere titrering af gabapentin-doseringen. Det tager mindst 1 uge at nå en dosis på 1 800 mg/dag, i alt 2 uger at nå en dosis på 2 400 mg/dag, og i alt 3 uger at nå en dosis på 3 600 mg/dag.

Behandling af perifere neuropatiske smerter, som f.eks. smertefuld diabetisk neuropati og postherpetisk neuropati, er ikke undersøgt i behandlingsperioder længere end 5 måneder i kliniske studier. Hvis en patient har behov for dosering længere 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 indikationsområder

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 doseringsstyrke eller længere intervaller mellem dosisstigningerne.

Ældre (over 65 år)

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

Nedsat nyrefunktion

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

|  |  |
| --- | --- |
| 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 skal fordeles på 3 doser. En nedsat dosering anbefales hos patienter med nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 79 ml/min).

b Den daglige dosis på 150 mg administreres 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 halvdelen af den daglige dosis, som patienter med kreatininclearance på 15 ml/min får).

Brug til patienter i hæmodialysebehandling

Det anbefales, at anuripatienter, der er i hæmodialysebehandling, og som ikke tidligere har været i behandling med gabapentin, initialt får 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.

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

Administration

Til oral anvendelse.

Gabapentin kan administreres med eller uden mad og kapslerne skal synkes hele med tilstrækkeligt væske (f.eks. 1 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 krævede omgående behandling. Patienterne 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

Der blev rapporteret selvmordstanker og -adfærd hos patienter behandlet med antiepileptika for flere indikationer. En metaanalyse af randomiserede, placebokontrollerede studier med antiepileptika har også vist en let øget risiko for selvmordstanker og -adfærd. Mekanismen bag denne risiko er ukendt, og de foreliggende data udelukker ikke muligheden for at øget risiko for gabapentin.

Derfor skal patienterne overvåges for tegn på selvmordstanker og -adfærd, og der skal overvejes hensigtsmæssig behandling. Patienter (og deres plejere) skal rådes til at søge lægehjælp, hvis der opstår tegn på selvmordstanker eller -adfærd.

Akut pankreatitis

Hvis en patient udvikler akut pankreatitis 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 antikonvulsiva 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 krampeanfald, eller debut af nye typer af krampeanfald med gabapentin.

Som for andre antiepileptika har forsøg på seponering af andre samtidige antiepileptika hos behandlingsrefraktære patienter, der får mere end et antiepileptikum for at opnå monoterapi med gabapentin, haft en lav succesrate.

Gabapentin betragtes ikke som effektivt i behandlingen af generaliserede krampeanfald såsom absencer og kan forværre disse anfald hos nogle patienter. Derfor bør gabapentin anvendes med forsigtighed hos patienter med blandede krampeanfald, herunder absencer.

Gabapentinbehandlingen er blevet forbundet med svimmelhed og somnolens, som kan øge forekomsten af utilsigtede skader (fald). Efter markedsføring af gabapentin har der også været rapporteret om forvirring, bevidsthedstab og mental svækkelse. Derfor bør patienterne rådes til at udvise forsigtighed, indtil de er bekendte med lægemidlets potentielle virkninger.

Samtidig behandling med opioider

Patienter, der har behov for samtidig behandling med behandling med opioider, skal observeres for tegn på undertrykkelse af centralnervesystemet (CNS), såsom somnolens, sedation og respirationsundertrykkelse. Patienter, som anvender gabapentin og morfin samtidigt, kan opleve stigninger i gabapentinkoncentrationen. Dosis af gabapentin eller opioider bør reduceres på passende vis (se pkt. 4.5).

Respirationsundertrykkelse

Gabapentin har været forbundet med svær respirationsundertrykkelse. Patienter med kompromitteret respirationsfunktion, luftvejssygdom eller neurologisk sygdom, nedsat nyrefunktion, samtidig brug af CNS-undertrykkende midler samt ældre kan have forhøjet risiko for at få denne svære 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 ældre. I et dobbeltblindet studie af patienter med neuropatiske smerter forekom somnolens, perifert ødem og asteni hos en noget større procentdel af patienterne i alderen 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 (over 36 uger) 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).

Laboratorieprøver

Der er rapporteret om falsk-positive resultater ved brug af urinstix til semikvantitativ bestemmelse af det totale proteinindhold i urinen. Det anbefales at verificere et sådant positivt urinstix-resultat ved at anvende metoder, der er baseret på et andet analytisk princip, såsom Biuret-metoden, turbidimetri eller farvestofbindende metoder, eller at anvende disse alternative metoder fra starten.

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

Der er spontane rapporter og sager beskrevet i litteraturen omhandlende respirations­undertrykkelse og/eller sedation forbundet med samtidig brug af gabapentin og opioider. I nogle af disse rapporter anså forfatterne kombinationen af gabapentin og opioider som særligt bekymrende, især for ældre patienter.

I et studie med raske frivillige (N=12), der fik 60 mg morfinkapsler med kontrolleret udløsning 2 timer før en kapsel med 600 mg gabapentin, steg det gennemsnitlige AUC for gabapentin med 44 % sammenlignet med gabapentin administreret uden morfin. Derfor bør patienter, der har behov for samtidig behandling med opioider, omhyggeligt observeres for tegn på CNS-undertrykkelse, såsom somnolens, sedation og respirationsundertrykkelse, og dosis af gabapentin eller morfin 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 svarer til farmakokinetikken hos raske personer.

Samtidig administration af gabapentin og orale kontraceptiva, der indeholder norethindron og/eller ethinylestradiol, påvirker ikke disse komponenters *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 tages tidligst 2 timer efter administration af antacida.

Nyreudskillelsen af gabapentin påvirkes ikke af probenecid.

Et mindre fald i nyreudskillelsen af gabapentin, hvilket er observeret ved administration sammen med cimetidin, forventes ikke at have klinisk betydning.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

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 hareskår, kardiovaskulære misdannelser og neuralrørsdefekter. Behandling med flere antiepileptika kan være forbundet med en øget risiko for medfødte misdannelser end ved monoterapi. Derfor er det vigtigt, at monoterapi anvendes, når det er praktisk muligt. Der bør ydes specialist­rådgivning til kvinder, som har en stor sandsynlighed for at blive gravide samt til kvinder i den fødedygtige alder, og behovet for antiepileptika bør gennemgås, når en kvinde planlægger at blive gravid. Antiepileptisk behandling bør ikke seponeres pludseligt, da dette kan føre til gennembruds-krampeanfald, der kan få alvorlige konsekvenser for både moder og barn. Forsinket psykisk udvikling hos børn af mødre med epilepsi er set i sjældne tilfælde. Det er ikke muligt at skelne mellem, om forsinket psykisk udvikling skyldes genetiske eller sociale faktorer, maternel epilepsi eller den antiepileptiske behandling.

*Risiko relateret til gabapentin*

Gabapentin krydser den humane placenta.

Der foreligger ingen eller begrænsede data om brugen af gabapentin hos gravide.

Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den mulige risiko for mennesker er ukendt. Gabapentin bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre de mulige fordele for moderen klart opvejer den mulige risiko for fosteret.

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.

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

Amning

Gabapentin udskilles i human mælk. Da virkningen på det ammede barn er ukendt, tilrådes forsigtighed, når gabapentin anvendes til ammende mødre. Gabapentin bør kun anvendes af ammende mødre, hvis fordelene klart opvejer risiciene.

Fertilitet

Der ses ingen virkning på fertiliteten i dyreforsøg (se pkt. 5.3).

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

Mærkning

Gabapentin kan i mindre eller moderat grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Gabapentin virker på centralnervesystemet og kan forårsage døsighed, svimmelhed eller andre lignende symptomer. Selv, hvis disse bivirkninger kun er lette eller moderate, kan de potentielt være farlige for patienter, der fører motorkøretøj eller betjener maskiner. Der er især vigtigt behandlingsstart eller ved dosisøgning.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkninger, der er observeret 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 (≥ 1/1 000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10 000 til < 1/1 000), meget sjælden (< 1/10 000). Hvis en bivirkning blev 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 enkelt hyppighedsgruppering er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

|  |  |
| --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **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 variable symptomer som kan omfatte 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 (ses oftest hos personer med diabetes) |
| Sjælden | hypoglykæmi (ses oftest hos personer med diabetes) |
| Ikke kendt | *hyponatriæmi* |
| **Psykiske forstyrrelser** | |
| Almindelig | fjendtlighed, konfusion og følelsesmæssig labilitet, depression, angst, nervøsitet, abnorm tankegang |
| Ikke almindelig | ophidselse |
| Ikke kendt | *hallucinationer, stofafhængighed* |
| **Nervesystemet** | |
| Meget almindelig | somnolens, svimmelhed, ataksi |
| Almindelig | krampeanfald, hyperkinesi, dysartri, amnesi, tremor, insomni, hovedpine, fornemmelser såsom paræstesi, hypæstesi, unormal koordination, nystagmus, forstærkede, nedsatte eller fraværende reflekser |
| Ikke almindelig | hypokinesi, mental svækkelse |
| Sjælden | bevidsthedstab |
| Ikke kendt | *andre forstyrrelser i bevægeapparatet (f.eks. koreoatetose, dyskinesi, dystoni)* |
| **Øjne** | |
| Almindelig | synsforstyrrelser, såsom amblyopi, diplopi |
| **Øre og labyrint** | |
| Almindelig | vertigo |
| Ikke kendt | *tinnitus* |
| **Hjerte** | |
| Ikke almindelig | hjertebanken |
| **Vaskulære sygdomme** | |
| Almindelig | hypertension, vasodilatation |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | |
| Almindelig | dyspnø, bronkitis, faryngitis, hoste, rhinitis |
| Sjælden | respirationsundertrykkelse |
| **Mave-tarm-kanalen** | |
| Almindelig | opkastning, kvalme, tandmisdannelser, gingivitis, diarré, abdominalsmerter, dyspepsi, obstipation, tørhed i mund eller hals, flatulens |
| Ikke almindelig | dysfagi |
| Ikke kendt | *pankreatitis* |
| **Lever og galdeveje** | |
| Ikke kendt | *hepatitis, gulsot* |
| **Hud og subkutane væv** | |
| Almindelig | ansigtsødem, purpura, oftest beskrevet som blå mærker, som skyldes et fysisk traume, udslæt, pruritus, akne |
| Ikke kendt | *Stevens-Johnsons syndrom,* *toksisk epidermal nekrolyse, lægemiddelfremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (se pkt. 4.4), erythema multiforme, angioødem, alopeci* |
| **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 | *mammahypertrofi, gynækomasti, seksuel dysfunktion (inkl. 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 | *seponeringssymptomer\*, brystsmerter. Der er set pludselig uforklarlig død, hvor det kausale forhold til behandling med gabapentin ikke er fastlagt.* |
| **Undersøgelser** | |
| Almindelig | nedsat antal hvide blodlegemer, vægtøgning |
| Ikke almindelig | forhøjede leverfunktionsprøver: ASAT, ALAT og bilirubin |
| Ikke kendt | *øget kreatininfosfokinase i blodet* |
| **Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer** | |
| Almindelig | utilsigtet skade, knoglebrud, hudafskrabning |
| Ikke almindelig | faldtendens |

\*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 pankreatitis under behandling med gabapentin. Kausaliteten med gabapentin er uklar (se pkt. 4.4).

For patienter i hæmodialyse, som følge af terminal nyresvigt, er myopati med forhøjede kreatininkinase-niveauer blevet rapporteret.

Der er kun set luftvejsinfektioner, otitis media, krampeanfald og bronkitis i kliniske studier hos børn. Derudover er aggressiv adfærd og hyperkinesi rapporteret med en almindelig hyppighed 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](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, talebesvær, døsighed, bevidsthedstab, letargi og let diarré. Alle patienter restituerede helt efter understøttende behandling. Nedsat absorption af gabapentin ved højere doser kan begrænse lægemiddelabsorptionen ved tidspunktet for overdosering og dermed mindske toksiciteten ved overdosering.

Overdosering af gabapentin, især i kombination med andre lægemidler, der undertrykker centralnervesystemet, kan føre til koma.

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 dødelig dosis af gabapentin er ikke identificeret hos mus og rotter ved doser på helt op til 8 000 mg/kg. Tegn på akut toksicitet hos dyr omfattede ataksi, vejrtrækningsbesvær, ptose, hypoaktivitet eller ophidselse.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre antiepileptika, ATC-kode: N03AX12

Virkningsmekanisme

Gabapentin trænger let ind i hjernen og forhindrer krampeanfald i en række dyremodeller for epilepsi. Gabapentin udviser ikke affinitet for hverken GABAA- eller GABAB-receptorer, og ændrer heller ikke metabolismen af GABA. Det binder ikke til andre af hjernens neurotransmitterreceptorer og interagerer ikke med natriumkanaler. Gabapentin binder med høj affinitet til α2δ (alfa-2-delta)-underenheden på spændingsfølsomme calciumkanaler, og det formodes, at binding til α2δ-underenheden er involveret i gabapentins krampeanfaldshæmmende virkning hos dyr. En bredpanelscreening tyder ikke på andre lægemiddelmål end α2δ.

Resultater fra flere non-kliniske modeller viser, at den farmakologiske aktivitet af gabapentin kan være medieret via binding til α2δ gennem en reduktion i frigivelsen af excitatoriske neurotransmittere i områder af centralnervesystemet. Denne aktivitet kan ligge til grund for gabapentins krampeanfaldshæmmende virkning. Relevansen af disse gabapentinaktiviteter for den antikonvulsive virkning hos mennesker er endnu ikke klarlagt.

Gabapentin udviser også virkning i flere non-kliniske smertemodeller hos dyr. Specifik binding af gabapentin til α2δ-underenheden formodes at føre til flere forskellige aktioner, der kan være ansvarlige for analgetisk aktivitet i dyremodeller. Gabapentins analgetiske aktiviteter kan også forekomme i rygmarven samt i højere hjernecentre gennem interaktion med descenderende smertehæmmende baner. Relevansen af disse non-kliniske egenskaber for den kliniske virkning hos mennesker er ukendt.

Klinisk virkning og sikkerhed

Et klinisk studie af tillægsbehandling af partiel epilepsi hos børn i alderen 3‑12 år viste en numerisk, men ikke statistisk signifikant forskel i den 50 % responderrate til fordel for gabapentingruppen sammenlignet med placebo. Derudover afdækker *post-hoc*-analyser af responderrater efter alder ikke en statistisk virkning af 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) ved behandling og alder MITT\*-population | | | |
| Alderskategori | Placebo | Gabapentin | P-værdi |
| < 6 år | 4/21 (19,0 %) | 4/17 (23,5 %) | 0,7362 |
| 6 til 12 år | 17/99 (17,2 %) | 20/96 (20,8 %) | 0,5144 |

\* Den modificerede *intention-to-treat*-population er defineret som alle patienter, der er randomiseret til studielægemiddel og som også har evaluerbar dagbog over krampeanfald tilgængelig i alle 28 dage, både under *baseline* og i de dobbeltblinde faser.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Gabapentins maksimale plasmakoncentration opnås inden for 2‑3 timer efter oral administration. Gabapentins biotilgængelighed (fraktion af absorberet dosis) har tendens til at falde, når dosis stiger. Absolut biotilgængelighed af en 300 mg kapsel er ca. 60 %. Mad, herunder diæt med højt fedtindhold, har ingen klinisk signifikant virkning på gabapentins farmakokinetik.

Gabapentins farmakokinetik påvirkes ikke af gentagne administrationer. Selvom gabapentins plasmakoncentration i kliniske studier generelt var fra 2–20 µg/ml, er sådanne koncentrationer ikke prædiktive for sikkerhed eller virkning. Farmakokinetiske parametre er anført i tabel 3.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Tabel 3 | | | | | | |
| RESUMÉ AF GENNEMSNITLIGE (% CV) STEADY-STATE FARMAKOKINETISKE PARAMETRE FOR GABAPENTIN EFTER ADMINISTRATION HVER 8. TIME | | | | | | |
| Farmakokinetiske parametre | 300 mg:  (N=7) | | 400 mg:  (N=14) | | 800 mg:  (N=14) | |
|  | Gennem-snit | %CV | Gennem-snit | %CV | Gennem-snit | %CV |
| Cmax (µg/ml) | 4,02 | (24) | 5,74 | (38) | 8,71 | (29) |
| tmax (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) μg•t/ml) | 24,8 | (24) | 34,5 | (34) | 51,4 | (27) |
| Ae% (%) | Ikke relevant | Ikke relevant | 47,2 | (25) | 34.4 | (37) |

Cmax = Maksimal *steady-state* plasmakoncentration

tmax = Tid ved Cmax

T1/2 = Eliminationshalveringstid

AUC (0‑8) = *Steady-state*-arealet under kurven over plasmakoncentration vs. tid fra tid 0 til 8 timer efter dosis

Ae% = Procent af dosis udskilt uændret i urinen fra tid 0 til 8 timer efter dosis

NA = Ikke tilgængelig

Fordeling

Gabapentin bindes ikke til plasmaproteiner, og har et fordelingsvolumen, der svarer til 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 af gabapentin hos mennesker. Gabapentin inducerer ikke hepatiske oxidase-enzymer med blandet funktion, som er ansvarlige for lægemiddelmetabolisme.

Elimination

Gabapentin elimineres uændret via nyreudskillelse. Gabapentins eliminationshalveringstid er dosisuafhængig og varer i gennemsnit 5‑7 timer.

Hos ældre patienter samt hos patienter med nedsat nyrefunktion er gabapentins plasma*clearance* nedsat. Gabapentins eliminationshastighedskonstant, plasmaclearance og nyre*clearance* er direkte proportionel med kreatininclearance.

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

Gabapentins farmakokinetik hos børn blev bestemt hos 50 raske personer i alderen 1 måned til 12 år. Gabapentins plasmakoncentration hos børn > 5 år svarer generelt til koncentrationen hos voksne, når dosis beregnes på basis af mg/kg.

I et farmakokinetisk studie med 24 raske pædiatriske personer i alderen fra 1 måned til 48 måneder blev der observeret en cirka 30 % lavere eksponering (AUC), lavere Cmax og højere *clearance* i henhold til 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, såsom CLr og T1/2) er bedst beskrevet ved lineær farmakokinetik. Gabapentins plasmakoncentrationer ved *steady-state* kan forudsiges ud fra enkeltdosis-data.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Karcinogenese

Gabapentin blev givet gennem føden 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 lægemiddel­koncentration i plasma 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 overlevelsen, metastaserer ikke, trænger ikke ind i det omgivende væv og er sammenlignelig med tumorer, som er fundet hos samtidige kontrolgrupper. Det er uklart, om disse acinære celletumorer i pankreas hos hanrotter har relevans for den karcinogene risiko hos mennesker.

Mutagenese

Gabapentin viser ikke genotoksisk potentiale. Det er ikke mutagent *in-vitro* ved standardanalyser af bakterie- eller pattedyrsceller. Gabapentin har ikke fremkaldt strukturelle kromosom-aberrationer i pattedyrsceller *in-vitro* eller *in-vivo*. Gabapentin har ikke induceret mikronukleusdannelse i knoglemarven hos hamstere.

Nedsat fertilitet

Der er ikke set bivirkninger på fertilitet eller reproduktion hos rotter ved doser op til 2 000 mg/kg (ca. 5 gange den maksimale daglige dosis til mennesker omregnet til mg/m2 på basis af legemets 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 på basis af legemets overfladeareal).

Gabapentin medfører forsinket ossifikation i kraniet, ryghvirvler, forbens- og bagbens­knogler hos gnavere, hvilket indikerer føtal vækstretardering. Disse virkninger ses, når drægtige mus får orale doser på 1 000 eller 3 000 mg/kg/dag under organogenesen og hos rotter, der får 500, 1 000 eller 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 på basis af legemets overfladeareal.

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 ses hos rotter, der får 2 000 mg/kg/dag i et fertilitets- og generel reproduktionsstudie, 1 500 mg/kg/dag i et teratologistudie og 500, 1 000 og 2000 mg/kg/dag i et perinatalt og postnatalt studie. Betydningen af disse fund er ukendt, 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 på basis af legemets overfladeareal.

I et teratologistudie med drægtige kaniner ses en øget forekomst af aborter efter implantation ved doser på 60, 300 og 1 500 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 på basis af legemets overfladeareal. Sikkerhedsmarginerne er utilstrækkelige til at udelukke risikoen for disse virkninger hos mennesker.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Mannitol (E421)

Majsstivelse

Talcum (E553b)

Magnesiumstearat (E470b)

Kapselskal:

Gelatine (E441)

Titandioxid (E171)

Gul jernoxid (E172, 300 mg kapsel)

Brilliant blue FCF aluminium lake (E133, 400 mg kapsel)

Prægeblæk:

Hætte:

Shellac (E904) (blåt blæk)

Indigocarmin aluminium lake (E132) (blåt blæk)

Titandioxid (E171) (hvidt blæk)

Ammoniak

Propylenglycol

Underdel:

Shellac (E904)

Gul jernoxid (E172) (grønt blæk)

Brilliant blue FCF aluminium lake (E133) (grønt blæk)

Titandioxid (E171) (hvidt blæk)

Ammoniak

Propylenglycol

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

Pakninger med HDPE-flasker: 3 år

Efter første åbning af HDPE-flasken: 100 dage

Blisterpakning: 3 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Pakket i pakninger med HDPE-beholder med et hvidt uigennemsigtigt børnesikret lukke eller hvid uigennemsigtig HDPE-foring i låget.

Leveres i pakninger med 90 og 100 kapsler.

Pakket i PVC / PVDC-Alu blære og blærer er pakket i papkartoner.

Leveres i pakke med – 50'er, 100'er, 200'er kapsler

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Strides Pharma (Cyprus) Ltd.

Themistokli Dervi 3, Julia House

1066 Nicosia

Cypern

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

100 mg: 66502

300 mg: 66504

400 mg: 66505

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

17. januar 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

17. juli 2023