

 6. januar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Gabapentin "Teva", hårde kapsler**

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

33637

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Gabapentin "Teva"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

100 mg

Hver hård kapsel indeholder 100 mg gabapentin.

300 mg

Hver hård kapsel indeholder 300 mg gabapentin.

400 mg

Hver hård kapsel indeholder 400 mg gabapentin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Hårde kapsler (kapsler)

100 mg: Hård kapsel (ca. 16 mm lang) med hvid, uigennemsigtig bund med TV 3494 trykt med sort skrift og lysebrun uigennemsigtig top med TV 3494 trykt med hvid skrift.

300 mg: Hård kapsel (ca. 19 mm lang) med gul, uigennemsigtig bund med TV 3495 trykt med sort skrift og lysebrun uigennemsigtig top med TV 3495 trykt med sort skrift.

400 mg: Hård kapsel (ca. 22 mm lang) med orange, uigennemsigtig bund med TV 3496 trykt med sort skrift og lysebrun uigennemsigtig top med TV 3496 trykt med sort skrift.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Epilepsi

Gabapentin "Teva" 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 "Teva" er som monoterapi indiceret 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 "Teva" 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

Initiering af behandling for alle indikationer er anført i nedenstående behandlingsplan (tabel 1). Denne behandlingsplan anbefales til voksne og unge på 12 år og derover. Doseringsvejledning for børn under 12 år er anført i særskilt underafsnit senere i dette afsnit.

**Tabel 1. Doseringsplan – initial titrering**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Dag 1 | Dag 2 | Dag 3 |
| 300 mg 1 gang dagligt | 300 mg 2 gange dagligt | 300 mg 3 gange dagligt |

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, uafhængigt af indikationen.

Epilepsi

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

*Voksne og unge*

I kliniske studier er det effektive dosisinterval 900-3600 mg/dag. Behandlingen indledes med dosistitrering, som anført i tabel 1, eller en initialdosis på 300 mg 3 gange dagligt på dag 1. På baggrund af patientens respons og tolerans, kan dosis derefter øges med en dosistilvækst på 300 mg dagligt hver 2.-3. dag op til maksimalt 3600 mg dagligt. Hos nogle patienter kan det være nødvendigt med en langsommere titrering af gabapentindosis. Det tager mindst 1 uge at nå en dosis på 1800 mg dagligt, 2 uger at nå en dosis på 2400 mg dagligt, og i alt 3 uger at nå en dosis på 3600 mg dagligt. Doser på op til 4800 mg dagligt var tolererede 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 dagligt, 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 dagligt. Doser på op til 50 mg/kg dagligt var veltålt 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 dagligt fordelt på 3 lige store doser. På baggrund af patientens respons og tolerans kan dosis derefter øges med en dosistilvækst på 300 mg dagligt hver 2.-3. dag op til maksimalt 3600 mg dagligt. Hos nogle patienter kan det være nødvendigt med en langsommere titrering af gabapentindosis. Det tager mindst 1 uge at nå en dosis på 1800 mg dagligt, 2 uger at nå en dosis på 2400 mg dagligt og i alt 3 uger at nå en dosis på 3600 mg dagligt.

Behandling af perifere neuropatiske smerter, 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 til 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 ved længere interval mellem dosisstigningerne.

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 nyrefunktion**

|  |  |
| --- | --- |
| Kreatininclearance (ml/min) | Total daglig dosisa (mg/dag) |
| ≥80 | 900-3600 |
| 50-79 | 600-1800 |
| 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, som patienter med kreatininclearance på 15 ml/min).

Patienter i hæmodialysebehandling

Til patienter med anuri, der er i hæmodialysebehandling, og som ikke tidligere har været i behandling med gabapentin, anbefales 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

Oral anvendelse.

Gabapentin kan indtages med eller uden føde, og skal synkes hele med tilstrækkeligt med 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 seponeres med det samme, 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 medføre anafylaksi. De rapporterede tilfælde omfattede tegn og symptomer som vejrtrækningsbesvær, opsvulmede læber, hals og tunge samt hypotension, som kræver akut lægebehandling. Patienter bør instrueres i at seponere gabapentin og straks søge læge, hvis de får 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. Tilfælde af selvmordstanker og -adfærd er blevet observeret hos patienter i behandling med gabapentin efter markedsføring (se pkt. 4.8).

Patienter (og deres omsorgspersoner) bør tilrådes straks at søge læge, hvis der opstår tegn på selvmordstanker og -adfærd. Derfor bør patienterne overvåges for, om de får tegn på selvmordstanker og ‑adfærd, og passende behandling bør overvejes. Seponering af gabapentin behandling bør overvejes i tilfælde af selvmordstanker og -adfærd.

Akut pankreatitis

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

Anfald

Skønt der ikke er evidens for rebound-anfald med gabapentin, kan pludselig ophør af antiepileptika-behandling 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 somnolens, hvilket kan øge risikoen for faldulykker. Efter markedsføring er der set tilfælde af forvirring, bevidsthedstab og nedsat mental funktion. Patienter skal derfor rådgives om at udvise forsigtighed, indtil de er bekendt med den potentielle effekt af medicinen.

Samtidig behandling med opioider og andre CNS-depressiva

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

Det tilrådes at udvise forsigtighed, når der ordineres gabapentin samtidigt med opioider på grund af risikoen for CNS-depression. I en populationsbaseret, observations-, og inkorporeret case-kontrol undersøgelse af opioidbrugere blev samtidig ordination af opioider og gabapentin forbundet med en forøget risiko for opioidrelaterede 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, samtidig 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 en dobbeltblindet undersøgelse hos patienter med neuropatiske smerter forekom 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 studier hos denne aldersgruppe ikke på en bivirkningsprofil, der er forskellig fra den, der er set hos yngre patienter.

Pædiatriske patienter

Effekten 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

Der er observeret seponeringssymptomer efter seponering af korttidsbehandling og langtidsbehandling med gabapentin. 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 tyder på stofafhængighed (se pkt. 4.8). Patienten bør informeres om dette ved behandlingens start. Hvis gabapentin seponeres, anbefales det, at dette sket gradvist over mindst 1 uge uden hensyn til indikationen (se pkt. 4.2).

Laboratorieundersøgelser

Der er rapporteret om falsk-positive resultater ved brug af indikatorpapir/teststrimler til semi-kvantitativ bestemmelse af proteinindholdet i urinen. Det anbefales at verificere et sådant testresultat 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, som behandleren skal være opmærksom på

*Natrium*

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 død associeret med gabapentin er blevet rapporteret spontant og i litteraturen ved samtidig administration af CNS-depressiva, herunder opioider. I nogle af disse rapporter er forfatterne bekymret over kombinationen af gabapentin og opioider især hos skrøbelige patienter, ældre, patienter med alvorlige underliggende respiratoriske sygdomme, ved polyfarmaci samt hos personer med stofmisbrug.

I et klinisk studie med raske frivillige (N=12), der fik 60 mg morphin depotkapsler 2 timer før en 600 mg gabapentin-kapsel, steg det gennemsnitlige AUC for gabapentin med 44 % sammenlignet med gabapentin uden morphin. Derfor bør patienter, der har brug for samtidig behandling med opioider, omhyggeligt observeres for tegn på CNS-depression, såsom somnolens, sedation og åndedrætsbesvær, og dosis af gabapentin eller opioid bør reduceres på passende vis.

Der er ikke set 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 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 forbundet med epilepsi og antiepileptika*

Der bør gives specialistrådgivning vedrørende den potentielle risiko for et foster forårsaget af både krampeanfald og antiepileptisk behandling til kvinder, der er i den fødedygtige alder samt især til kvinder, der planlægger at blive gravide, og kvinder, som er gravide. Nødvendigheden af antiepileptisk behandling bør revurderes, når en kvinde planlægger at blive gravid. Antiepileptisk behandling bør ikke seponeres pludseligt hos kvinder, der bliver behandlet for epilepsi, da dette kan føre til gennembrudsanfald, der kan få alvorlige konsekvenser for både mor og barn. Monoterapi skal foretrækkes hvis muligt, da behandling med flere antiepileptika kan være forbundet med en højere risiko for medfødte misdannelser end monoterapi, afhængigt af de anvendte antiepileptika.

*Risiko forbundet med gabapentin*

Gabapentin passerer human placenta.

Data fra et nordisk observationsstudie med mere end 1700 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 børn, der ikke blev eksponeret, og sammenlignet med børn, der blev eksponeret for pregabalin, lamotrigin og pregabalin eller lamotrigin. Tilsvarende var der ingen øget risiko observeret for lidelser vedrørende udvikling af nervesystemet hos børn eksponeret for gabapentin under graviditet.

Der var begrænset evidens for højere risici 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 påvist 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 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 for barnet.

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 og betjene maskiner.

Gabapentin virker på centralnervesystemet, og kan fremkalde somnolens, svimmelhed eller andre lignende symptomer. Selv hvis de kun er milde eller moderate, kan disse bivirkninger potentielt være farlig for patienter, der fører motorkøretøj eller betjener maskiner. Der bør tages højde for dette, 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 <1/1000), 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 med samme hyppighed er bivirkningerne opstillet, efter hvor alvorlige de er. De mest alvorlige er anført først.

|  |  |
| --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Bivirkninger** |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |
| Meget almindelig | Viral infektion |
| Almindelig | Pneumoni, luftvejsinfektion, urinvejsinfektion, infektion, otitis media |
| **Blod og lymfesystem** |
| Almindelig | Leukopeni |
| Ikke kendt | *Thrombocytopeni* |
| **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 | Appetitløshed, øget appetit |
| Ikke almindelig | Hyperglycæmi (oftest set hos patienter med diabetes) |
| Sjælden | Hypoglycæmi (oftest set 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 | *Selvmordstanker, hallucinationer, stofafhængighed* |
| **Nervesystemet** |
| Meget almindelig | Somnolens, svimmelhed, ataksi |
| Almindelig | Krampeanfald, hyperkinesi, dysartri, amnesi, tremor, søvnløshed, hovedpine, berøringsfølelse, f.eks. 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. choreoatetose, dyskinesi, dystoni)* |
| **Øjne** |
| Almindelig | Synsforstyrrelser, f.eks. amplyopi, 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, pharyngitis, hoste, rhinitis |
| Sjælden | Respirationsdepression |
| **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, icterus* |
| **Hud og subkutane væv** |
| Almindelig | Ansigtsødem, purpura, oftest beskrevet som blå mærker, som skyldes et fysisk traume, udslæt, kløe, akne |
| Ikke kendt | *Stevens-Johnson 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 | Arthralgi, myalgi, rygsmerter, muskeltrækninger |
| Ikke kendt | *Rabdomyolyse, myoclonus* |
| **Nyrer og urinveje** |
| Ikke kendt | *Akut nyresvigt, inkontinens* |
| **Det reproduktive system og mammae** |
| Almindelig | Impotens |
| Ikke kendt | *Mammahypertrofi, gynækomasti, seksuel dysfunktion (inklusive ændring i libido, ejakulationsforstyrrelser og anorgasme)* |
| **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 årsagssammenhængen til behandling med gabapentin ikke er fastlagt.* |
| **Undersøgelser** |
| Almindelig | Nedsat antal hvide blodlegemer, vægtøgning |
| Ikke almindelig | Forhøjede levertal ASAT, ALAT og bilirubin  |
| Ikke kendt | *Øget serum-kreatininfosfokinase* |
| **Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer** |
| Almindelig | Hændeligt uheld, fraktur, abrasio |
| Ikke almindelig | 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 pankreatitis under behandling med gabapentin. Årsagssammenhængen er uklar (se pkt. 4.4).

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

Der er kun set luftvejsinfektioner, otitis media, krampeanfald og bronkitis i kliniske studier hos børn. Derudover er aggressiv opførsel og hyperkinesi rapporteret som almindelig 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, somnolens, bevidsthedstab, letargi og mild 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 8000 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: Andre antiepileptika, 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 (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 eksitatoriske neurotransmittere i regioner af centralnervesystemet. Denne aktivitet kan ligge til grund for gabapentins effekt mod kramper. Relevansen af disse antikonvulsive virkninger af gabapentin hos mennesker er endnu ikke etableret.

Gabapentin har også vist effekt i flere prækliniske smerte-dyremodeller. Den specifikke effekt af bindingen af gabapentin til α2δ-subdelen er foreslået at give forskellige virkninger, som kan være ansvarlige for den analgetiske effekt i dyrestudier. Den analgetiske effekt af gabapentin 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

Et klinisk studie med supplerende behandling af partiel epilepsi hos børn i alderen 3‑12 år viser en numerisk, men ikke statistisk signifikant forskel i 50 %-responderraten til fordel for gabapentingruppen sammenlignet med placebo. Derudover afslører *post hoc*-analyser af responderrater efter alder ikke en statistisk effekt 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:

**Tabel 3. Responderrate efter alder**

|  |
| --- |
| Respons (≥ 50% forbedring) ved behandling og alder MITT\* population |
| 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 studiemedicin, 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) har tendens til at falde, 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 indgift. Selvom gabapentins plasmakoncentration i kliniske studier generelt var mellem 2 µg/ml og 20 µg/ml, er disse koncentrationer ikke prædikative for sikkerhed eller effekt. Farmakokinetiske parametre er anført i tabel 4.

**Tabel 4. Resumé af gennemsnitlig gabapentin (% 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* plasmakoncentration.

tmax = Tid for Cmax.

T½ = Eliminationshalveringstid.

AUC(0-8) = *Steady state*-arealet under plasmakoncentrations-tidskurven fra tid 0-8 timer efter dosis.

Ae % = Procent af dosis udskilt uforandret i urinen fra tid 0-8 timer efter dosis.

NA = 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 hepatisk blandet funktionsoxidase-enzymer ansvarlig 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).

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 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 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 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 pankreas. 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 pankreas hos hanrotter har en lav malignitetsgrad. Disse har ingen indflydelse på overlevelsestiden, metastaserer ikke, angriber ikke det omgivende væv og er sammenlignelig 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 op til 2000 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 3000 mg/kg/dag under organogenesen og hos rotter, der får 2000 mg/kg før og under parring samt i drægtighedsperioden. Disse doser svarer til ca. 1-5 gange dosis til mennesker på 3600 mg omregnet til mg/m2.

Der ses ingen effekt 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 blev set hos rotter, der fik 2000 mg/kg/dag i en undersøgelse af fertilitet og generel reproduktion, 1500 mg/kg/dag i et teratologistudie og 500, 1000 og 2000 mg/kg/dag i et perinatal- og postnatalstudie. 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 3600 mg omregnet til mg/m2.

I et teratologistudier med 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 3600 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**

**Kapselindhold:**

Majsstivelse

Mannitol (E 421)

Talcum (E 553b)

**Kapselskal:**

Gelatine

Titandioxid (E 171)

Gul jernoxid (E 172)

Sort jernoxid (E 172)

Rød jernoxid (E 172)

Renset vand

Natriumlaurilsulfat

**Blæk:**

Sort blæk:

Shellac (E 904)

Sort jernoxid (E 172)

*100 mg:*

Hvid blæk:

Shellac (E 904)

Titandioxid (E 171)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

*Blistre/enkeltdosisblistre:*

30 måneder.

*HDPE-beholdere:*

30 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forhold vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC/PVdC//alu-blistre indeholdende 20, 30, 50, 60, 90, 100 eller 200 hårde kapsler eller perforerede PVC/PVdC//alu-blistre indeholdende 20×1, 30×1, 50×1, 60×1, 90×1, 100×1 eller 200×1 hårde kapsler.

HDPE-beholdere med børnesikret PE-lukning indeholdende 50, 100 eller 200 hårde kapsler.

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**

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Holland

**Repræsentant**

Teva Denmark A/S

Vandtårnsvej 83A

2860 Søborg

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

100 mg: 70376

300 mg: 70385

400 mg: 70386

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

6. januar 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-