

24. januar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Neurisol, oral opløsning**

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

33758

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Neurisol

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver ml oral opløsning indeholder 50 mg gabapentin.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver ml oral opløsning indeholder 1 mg natriummethylparahydroxybenzoat, 0,1 mg natriumpropylparahydroxybenzoat, 43 mg propylenglycol og 0,08 mg benzylalkohol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Oral opløsning

Klar, farveløs opløsning med karakteristisk appelsinlugt.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Epilepsi

Gabapentin 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 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 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**For alle indikationer er et titreringsskema til initiering af behandling beskrevet i tabel 1, som anbefales til voksne og unge i alderen 12 år og derover. Doseringsvejledning for børn under 12 år er anført i særskilt underafsnit senere i dette punkt.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Tabel 1 | | |
| DOSERINGSPLAN– INITIALTITRERING | | |
| Dag 1 | Dag 2 | Dag 3 |
| 300 mg (6 ml) 1 gang daglig | 300 mg (6 ml) 2 gange daglig | 300 mg (6 ml) 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, uafhængigt af indikationen.

Epilepsi

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

*Voksne og unge*

I kliniske studie er det effektive dosisinterval 900 til 3600 mg/dag (18 til 72 ml). Behandlingen indledes med dosistitrering, som anført i tabel 1, eller en initialdosis på 300 mg (6 ml) 3 gange dagligt på Dag 1. På baggrund af patientens individuelle respons og toleranse, kan dosis derefter øges med en dosistilvækst på 300 mg/dag (6 ml) hver 2.-3. dag op til en maksimal dosis på 3600 mg/dag (72 ml). Hos nogle patienter kan det være nødvendigt med en langsommere titrering af gabapentindosis. Det skal tage mindst 1 uge at nå en dosis på 1800 mg/dag (36 ml), 2 uger at nå en dosis på 2400 mg/dag (48 ml), og i alt 3 uger at nå en dosis på 3600 mg/dag (72 ml). Doser på op til 4800 mg/dag (96 ml) var tolererede i åbne kliniske 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 til 15 mg/kg/dag, og den effektive dosis opnås ved opadgående dosistitrering over en periode på ca. 3 dage. Den effektive dosis af gabapentin hos børn på 6 år og derover er 25 til 35 mg/kg/dag. Doser på op til 50 mg/kg/dag var veltolereret i et åbent klinisk 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.

*Børn under 6 år*

Neurisol anbefales ikke til børn under 6 år.

Perifere neuropatiske smerter

*Voksne*

Behandlingen indledes med dosistitrering, som anført i tabel 1. Alternativt anbefales en initialdosis på 900 mg/dag (18 ml) fordelt på 3 lige store doser. På baggrund af patientens individuelle respons og toleranse, kan dosis derefter øges med en dosistilvækst på 300 mg/dag (6 ml) hver 2.-3. dag op til maksimal dosis på 3600 mg/dag (72 ml). Hos nogle patienter kan det være nødvendigt med en langsommere titrering af gabapentindosis. Det skal tage mindst 1 uge at nå en dosis på 1800 mg/dag (36 ml), 2 uger at nå en dosis på 2400 mg/dag (48 ml), og i alt 3 uger at nå en dosis på 3600 mg/dag (72 ml).

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 længere interval mellem dosisstigningerne.

Ældre (over 65 år)

Dosisjustering 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 som beskrevet i tabel 2 og/eller patienter, som er i hæmodialysebehandling. Neurisol 50 mg/ml oral opløsning 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 | 900-3600 (18 to 72 ml) |
| 50-79 | 600-1800 (12 to 36 ml) |
| 30-49 | 300-900 (6 to 18 ml) |
| 15-29 | 150-600 (3 to 12 ml) |
| <15b | 150-300 (3 to 6 ml) |

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

bHos 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

Anuripatienter, der er i hæmodialysebehandling, og som ikke tidligere har været i behandling med gabapentin, anbefales en initialt en støddosis på 300 til 400 mg (6 til 8 ml) gabapentin, derefter 200 til 300 mg (4 til 6 ml) gabapentin efter hver 4 timers hæmodialyse. På dage, hvor patienten ikke er i hæmodialysebehandling, bør gabapentin ikke anvendes.

For patienter med nedsat nyrefunktion, der er i hæmodialysebehandling, bør vedligeholdelses-dosis af gabapentin baseres på dosisanbefalingerne i tabel 2. I tillæg til vedligeholdelses-dosis anbefales en dosis på yderligere 200 til 300 mg (4 til 6 ml) efter hver 4 timers hæmodialyse.

**Administration**

Oral anvendelse.

Gabapentin kan indtages med eller uden mad.

For doser, der ikke er praktisk mulige med dette lægemiddel, er andre lægemiddelformer og produkter tilgængelige.

Note

Om nødvendigt kan Neurisol administreres via intragastriske ernæringssonder (nasogastrisk (NG) eller perkutan endoskopisk gastrostomi (PEG) sonder). Sonderne skal skylles to gange med 10 ml vand umiddelbart efter administration. For yderligere information se pkt. 6.6.

**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 (SCAR), 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 gabepentin. 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 gabepentin 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 medføre anafylaksi. De rapporterede tilfælde omfattede 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 pancreatitis

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

Anfald

Selvom 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 døsighed, hvilket kan øge risikoen for forekomst af utilsigtet skade (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 effekt af medicinen.

Samtidig behandling med opioider og andre CNS-depressiva

Patienter som kræver samtidig behandling med CNS-depressiva, herunder opioider, skal monitoreres 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, 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 oddsratio [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 en dobbelt-blind undersøgelse 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.

Pædiatriske patienter

Effekten af langstidsbehandling (mere end 36 uger) med gabapentin 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 tegn og symptomer på forkert brug, misbrug eller afhængighed såsom udvikling af toleranse, 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 abstinenssymptomer efter seponering af gabapentin kan indikere lægemiddelafhængighed (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

Falsk positive resultater kan opnås ved den semikvantitative bestemmelse af det totale urinprotein ved dipstick-test. Det anbefales 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.

Hjælpestoffer med kendt virkning

*Natriummethylparahydroxybenzoat og natriumpropylparahydroxybenzoat*

Dette lægemiddel indeholder natriummethylparahydroxybenzoat og natriumpropylparahydroxybenzoat, som kan give allergiske reaktioner (kan optræde efter

behandlingen).

*Propylenglycol*

Dette lægemiddel indeholder 43 mg propylenglycol pr. 1 ml oral opløsning.

Selvom propylenglycol ikke har påvist reproduktionstoksicitet eller skadelige virkninger på dyr eller mennesker, kan det optages i fosteret og er blevet fundet i brystmælken. Som følge heraf bør administration af propylenglycol til gravide eller ammende kvinder overvejes fra sag til sag.

Monitorering er påkrævet hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion, fordi der er rapporteret adskillige bivirkninger, der skyldes propylenglycol, såsom renal dysfunktion (akut tubulær nekrose), akut nyresvigt og nedsat nyreleverfunktion.

Samtidig administration med substrater til alkoholdehydrogenase, såsom ethanol, kan fremkalde alvorlige bivirkninger hos nyfødte.

*Benzylalkohol*

Dette lægemiddel indeholder 0,08 mg benzylalkohol pr. 1 ml oral opløsning.

Benzylalkohol kan medføre allergiske reaktioner.

Benzylalkohol er forbundet med risiko for alvorlige bivirkninger inklusive åndedrætsbesvær (kaldet ”gasping syndrome”) hos små børn.

Store mængder bør anvendes med forsigtighed og kun hvis nødvendigt, især hos personer med nedsat lever eller nedsat nyrefunktion og under graviditet og amning på grund af risikoen for ophobning og toksicitet (metabolisk acidose).

*Natrium*

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 24 ml oral opløsning, 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, heunder opioider. I nogle af disse rapporter er forfatterne bekymret over kombinationen af gabapentin og opioider specielt 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 kræver samtidig behandling med opioider omhyggeligt observeres for tegn på CNS-depression, som f.eks. søvnighed, 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 ethinyl østradiol, påvirker ikke disse stoffers *steady-state* farmakokinetik.

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

*Risiko forbundet med epilepsi og antiepileptiske lægemidler generelt*

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 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 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, 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 eller betjene maskiner. Gabapentin virker på centralnervesystemet, og kan fremkalde døsighed, svimmelhed eller andre lignende symptomer. Selv, hvis disse kun er milde eller moderate, kan disse bivirkninger potentielt være farlig 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 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 anført efter faldende alvorlighed.

|  |  |
| --- | --- |
| **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 | søvnighed, svimmelhed, ataksi |
| Almindelig | krampeanfald, hyperkinesi, dysartri, amnesi, tremor, søvnløshed, hovedpine, berøringsfølelse som 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, som f.eks. amblyopi, diplopi |
| **Øre og labyrint** | |
| Almindelig | vertigo |
| Ikke kendt | *tinnitus* |
| **Hjerte** | |
| Ikke almindelig | palpitationer |
| **Vaskulære sygdomme** | |
| Almindelig | hypertension, vasodilatation |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | |
| Almindelig | dyspnø, bronkitis, 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-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 | 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, seksual 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 sket 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 rapporteret 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

**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 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, især hvis det tages i kombination med andre CNS-depressive lægemidler, kan resultere i 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 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: 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 eller ændrer metabolismen af GABA. Gabapentin binder ikke til andre neurotransmitter-receptorer i hjernen og interagere ikke med natriumkanalerne. Gabapentin binder med høj affinitet til α2δ (alpha-2-delta) subenheden i spændingsafhængige kalciumkanaler. Det er denne bindingen til α2δ subenhed, der menes at være årsagen til gabapentins effekt mod anfald hos dyr. En bred ”panel screening” har ikke indikeret en anden mekanisme end α2δ.

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

Gabapentin har også vist effect i flere prækliniske smerte dyremodeller. Den specifikke effekt af bindingen af gabapentin til α2δ subenheden 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 til 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:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Respons (≥ 50% forbedring) ved behandling og alder MITT\* population | | | |
| Alder | Placebo | Gabapentin | P-value |
| <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) 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 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 3.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabel 3** | | | | | | |
| **RESUMÉ AF GENNEMSTILIG 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 = Maksimalt *steady-state* plasmakoncentration  tmax = Tid for Cmax  T½ = Eliminationshalveringstid  AUC(0-8) = *Steady-state* arealet under plasmakoncentrations-tidskurven fra tid 0-8 timer efter indgift af 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 *hepatic mixed function* oxidase-enzymer ansvarlig for lægemiddelmetabolisme.

Elimination

Gabapentin udskilles udelukkende uomdannet gennem nyrerne. Gabapentins halveringstid er dosisuafhængig og er gennemsnitlig 5 til 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 eller 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, har ingen indflydelse på overlevelsestiden, metastaserer ikke, eller 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* og 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 3600 mg (henholdsvis 4, 5 og 8 gange den humane daglige dosis på basis af 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 1000 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 til 5 gange den humane dosis på 3600 mg på et mg/m2 basis.

Der ses ingen effekt hos drægtige mus ved doser på 500 mg/kg/dag (ca. halvdelen af den daglige humane dosis på et mg/m2 basis).

Øget forekomst af hydroureter og/eller hydronefrose ses hos rotter, der får 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 til 5 gange den humane dosis på 3600 mg på et mg/m2 basis.

I et teratologistudie på 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 til 8 gange den daglige humane dosis på 3600 mg på et mg/m2 basis. Sikkerhedsmarginerne er utilstrækkelige til at udelukke, at der er risiko for disse virkninger hos mennesker.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriummethylparahydroxybenzoat (E219)

Natriumpropylparahydroxybenzoat (E217)

Propylenglycol (E1520)

Carmellosenatrium (E466)

Acesulfamkalium (E950)

Appelsinsmag (indeholdende propylenglycol og benzylalkohol)

Saltsyre, koncentreret (til pH-justering)

Vand, renset

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

Efter første åbning

Bruges inden for 1 måned efter første åbning.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C).

Efter første åbning

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C efter første åbning.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Ravfarvet, type III glasflaske med børnesikret og forseglet skruelåg.

En 10 ml gradueret LDPE oral sprøjte med mellemgradueringer på 0,5 ml og en "press-in" LDPE sprøjte/flaskeadapter er også inkluderet i æsken.

Pakningsstørrelser: 150 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Instruktioner for administration via nasogastriske (NG) eller perkutane endoskopiske gastrostomi (PEG) sonder.

1. Sørg for, at den enterale ernæringssonde er fri for forhindringer, før du administrerer dette lægemiddel.
2. Skyl sonden med 10 ml kogt afkølet vand.
3. Den nødvendige dosis af Neurisol oral opløsning indgives i sonden ved hjælp af egnet måleudstyr.
4. Skyl straks sonden igen to gange med 10 ml kogt afkølet vand.

Bemærk, at der ikke er udført undersøgelser ved hjælp af en luftskylningsprocedure. For at sikre, at patienten modtager den korrekte dosis, anbefales det, at der kun anvendes vandskylning.

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Oresund Pharma ApS

Orient Plads 1

2150 Nordhavn

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

70844

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

24. januar 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-