

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Gabapentin 1A Farma 100 mg, hårda kapslar
Gabapentin 1A Farma 300 mg, hårda kapslar
Gabapentin 1A Farma 400 mg, hårda kapslar

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En hård kapsel innehåller 100 mg gabapentin.

En hård kapsel innehåller 300 mg gabapentin.

En hård kapsel innehåller 400 mg gabapentin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel

100 mg, hårda kapslar:

hård gelatinkapsel (storlek 3), med vit, ogenomskinlig över- och underdel.

300 mg, hårda kapslar:

hård gelatinkapsel (storlek 1), med gul, ogenomskinlig över- och underdel.

400 mg, hårda kapslar:

hård gelatinkapsel (storlek 0), med brun, ogenomskinlig över- och underdel.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Epilepsi

Gabapentin 1A Farma är indicerat som tilläggsbehandling vid partiella epileptiska anfall, med eller utan sekundär generalisering, hos vuxna och barn från 6 år (se avsnitt 5.1).

Gabapentin 1A Farma är indicerat som monoterapi vid behandling av partiella epileptiska anfall, med eller utan sekundär generalisering, hos vuxna och ungdomar från 12 år.

Behandling av perifer neuropatisk smärta

Gabapentin 1A Farma är indicerat för behandling av perifer neuropatisk smärta såsom smärtsam diabetesneuropati och postherpetisk neuralgi hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Det finns ett titreringschema nedan i tabell 1 för alla indikationer när det gäller behandlingsstart, vilket rekommenderas för vuxna och ungdomar från 12 år. Dosinstruktioner för barn under 12 år ges i separat stycke under egen rubrik längre fram i detta avsnitt.

Tabell 1
DOSERINGSSCHEMA – UPPTITRERING VID
BEHANDLINGSTART

Dag 1	Dag 2	Dag 3
300 mg en gång dagligen	300 mg två gånger dagligen	300 mg tre gånger dagligen

Avsluta behandling med gabapentin

Rekommendationen enligt gällande klinisk praxis, om behandling med gabapentin måste avbrytas, är att detta ska ske gradvis under minst en vecka, oberoende av indikation.

Epilepsi

Epilepsi kräver i allmänhet långtidsbehandling. Dosen bestäms av behandlande läkare med hänsyn till den enskilda individens tolerans och effekt.

Vuxna och ungdomar:

I kliniska studier var det effektiva dosintervallet 900 till 3 600 mg/dag. Behandlingen kan inledas genom upptitrering enligt Tabell 1 eller genom administrering av 300 mg tre gånger dagligen Dag 1. Baserat på individuellt patientsvar och tolerabilitet kan dosen därefter ökas ytterligare, i steg om 300 mg/dag varannan till var tredje dag upp till maximalt 3 600 mg/dag. En långsammare titrering av gabapentindosen kan vara lämplig för vissa patienter. Den kortaste tiden för att uppnå en dos på 1 800 mg/dag är en vecka, för att uppnå 2 400 mg/dag tar det totalt 2 veckor och för att uppnå 3 600 mg/dag totalt 3 veckor. Doser upp till 4 800 mg/dag har tolererats väl i kliniska öppna långtidsstudier. Den totala dygnsdosen ska fördelas på tre dosstillfällen. För att förhindra genombrottsanfall bör det maximala tidsintervallet mellan doserna inte överstiga 12 timmar.

Barn från 6 år

Startdosen ska ligga mellan 10 och 15 mg/kg/dag och den effektiva dosen uppnås genom upptitrering under en period på cirka tre dagar. Den effektiva gabapentindosen hos barn från 6 år är 25 till 35 mg/kg/dag. Doser upp till 50 mg/kg/dag har tolererats väl i en klinisk långtidsstudie. Den totala dagliga dosen ska fördelas på tre dosstillfällen. Det maximala tidsintervallet mellan doserna bör inte överstiga 12 timmar.

Det är inte nödvändigt att följa plasmakoncentrationerna av gabapentin för att optimera gabapentinbehandlingen. Dessutom kan gabapentin användas i kombination med andra antiepileptika utan att plasmakoncentrationer av gabapentin förändras eller att serumkoncentrationer av andra antiepileptika förändras.

Perifer neuropatisk smärta

Vuxna

Behandlingen kan inledas med upptitrering av dosen enligt beskrivningen i Tabell 1. Alternativt ges startdosen på 900 mg/dag uppdelat på tre lika stora doser. Därefter kan, med hänsyn till den enskilda patientens svar och tolerabilitet, dosen ökas ytterligare i steg om 300 mg/dag varannan till var tredje dag upp till maximal dos på 3 600 mg/dag. En långsammare upptitrering av gabapentindosen kan vara lämplig för vissa patienter. Den kortaste tiden för att uppnå en dos på 1 800 mg/dag är en vecka, för att uppnå 2 400 mg/dag tar det totalt 2 veckor och för att uppnå 3 600 mg/dag totalt 3 veckor.

Vid behandling av perifer neuropatisk smärta, såsom smärtsam diabetesneuropati och postherpetisk neuralgi, har effekt och säkerhet inte undersökts i kliniska studier med längre behandlingsperioder än 5 månader. Om en patient behöver behandling under längre tid än 5 månader för perifer neuropatisk smärta, ska behandlande läkare utvärdera patientens kliniska status och bestämma behovet av ytterligare behandling.

Instruktion för alla indikationsområden

Hos patienter med dåligt allmäntillstånd, dvs. låg kroppsvikt, efter organtransplantation etc., bör dosen titreras långsammare, antingen genom användning av svagare dosstyrkor eller längre intervall mellan dosökningarna.

Äldre (över 65 år)

Äldre patienter kan behöva dosjustering på grund av att njurfunktionen försämras med stigande ålder (se Tabell 2). Somnolens, perifert ödem och asteni kan vara vanligare hos äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion

Dosjustering rekommenderas till patienter med nedsatt njurfunktion enligt beskrivningen i Tabell 2 och/eller de patienter som genomgår hemodialys. Gabapentin 100 mg kapslar kan användas för att följa dosrekommendationer för patienter med njurinsufficiens.

Tabell 2	
DOSERING AV GABAPENTIN TILL VUXNA, BASERAT PÅ NJURFUNKTION	
Kreatininclearance (ml/min)	Total dygnsdos ^a (mg/dag)
≥80	900-3 600
50-79	600-1 800
30-49	300-900
15-29	150 ^b -600
<15 ^c	150 ^b -300

^aTotal dygnsdos ska administreras uppdelat på tre dostillfällen. Reducerade doseringar är för patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <79 ml/min).

^b Den dagliga dosen på 150 mg ska administreras som 300 mg varannan dag.

^cFör patienter med kreatininclearance <15 ml/min ska dygnsdosen minskas i förhållande till kreatininclearance (t.ex. ska patienter med kreatininclearance på 7,5 ml/min ges halva dygnsdosen jämfört med patienter med kreatininclearance på 15 ml/min).

Hemodialyspatienter

För anuriska patienter som genomgår hemodialys och som aldrig har fått gabapentin rekommenderas en laddningsdos på 300 till 400 mg, följt av 200 till 300 mg gabapentin efter varje 4-timmarsbehandling med hemodialys. Under dialysfria dagar ska ingen behandling med gabapentin förekomma.

För patienter med nedsatt njurfunktion som genomgår hemodialys bör underhållsdosen av gabapentin baseras på de dosrekommendationer som återfinns i Tabell 2. Som tillägg till underhållsdosen rekommenderas administrering av ytterligare 200 till 300 mg efter var fjärde påföljande timme så länge hemodialysen pågår.

Administreringssätt

För oral användning.

Gabapentin 1A Farma kan ges tillsammans med eller utan föda och kapslarna ska sväljas hela tillsammans med tillräckligt stor mängd vätska (t.ex. ett glas vatten).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Allvarliga kutana biverkningar (SCAR)

Allvarliga kutana biverkningar (SCAR), inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och läkemedelsutlöst utslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), som kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats i samband med gabapentinbehandling. Vid tidpunkten för förskrivning ska patienterna informeras om tecknen och symtomen, och övervakas noggrant med avseende på hudreaktioner. Om tecken och symtom som tyder på sådana reaktioner

uppträder ska gabapentin sättas ut omedelbart och en alternativ behandling övervägas (efter behov).

Om patienten har utvecklat en allvarlig reaktion såsom SJS, TEN eller DRESS vid användning av gabapentin får behandling med gabapentin aldrig återupptas hos denna patient.

Anafylaktisk reaktion

Gabapentin kan orsaka anafylaktisk reaktion. I rapporterade fall har tecken och symtom bland annat varit andningssvårigheter, svullnad av läppar, hals och tunga samt hypotension vilket har krävt akutbehandling. Patienterna ska instrueras om att avbryta behandlingen med gabapentin och söka vård omedelbart om de skulle uppleva tecken eller symtom på anafylaktisk reaktion (se avsnitt 4.8).

Suicidtankar och självmordsbeteende

Självmordstankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlas med antiepileptika vid flera indikationer. En metaanalys av randomiserade, placebokontrollerade prövningar av antiepileptika har också visat en lätt ökad risk för självmordstankar och självmordsbeteende. Mekanismen bakom risken är okänd. Fall av suicidtankar och självmordsbeteende har iakttagits hos patienter som behandlats med gabapentin efter marknadsintroduktion (se avsnitt 4.8).

Patienter (och deras vårdgivare) ska rådask till att uppsöka medicinsk rådgivning om tecken på suicidtankar och självmordsbeteende uppstår. Patienterna ska övervakas noga med avseende på tecken på självmordstankar och självmordsbeteenden och lämplig behandling ska övervägas. Utsättande av behandling med gabapentin ska övervägas vid tecken på suicidtankar och självmordsbeteende.

Akut pankreatit

Om en patient utvecklar akut pankreatit under behandling med gabapentin bör utsättning av gabapentin övervägas (se avsnitt 4.8).

Krampanfall

Även om det inte finns något bevis för rebound-anfall med gabapentin kan ett hastigt utsättande av antikonvulsiva hos patienter med epilepsi framkalla status epilepticus (se avsnitt 4.2).

Liksom med andra antiepileptika kan vissa patienter uppleva en ökning av anfallsfrekvensen eller uppkomst av nya typer av anfall med gabapentin.

Liksom med andra antiepileptika lyckas sällan försök att sätta ut samtidigt använda antiepileptika hos behandlingsresistenta patienter som står på mer än ett antiepileptikum, för att uppnå monoterapi med gabapentin.

Gabapentin anses inte vara effektivt mot primära generaliserade anfall såsom absensepilepsi och kan hos vissa patienter förvärra sådana anfall. Därför bör gabapentin användas med försiktighet hos patienter med blandade anfallsformer som inkluderar absenser.

Behandling med gabapentin har associerats med yrsel och somnolens, vilket kan öka förekomsten av olycksfall (fallolyckor). Det finns även rapporter efter marknadsintroduktion om förvirring, medvetandeförlust och psykisk störning. Därför bör patienter rådask att vara försiktiga tills de känner till de potentiella effekterna av läkemedlet.

Samtidig användning med opioider och andra CNS-depressiva läkemedel

Patienter som behöver samtidig behandling med CNS-depressiva läkemedel (CNS – centrala nervsystemet), inklusive opioider, ska monitoreras noggrant avseende tecken på depression av CNS, såsom somnolens, sederig och andningsdepression. Gabapentinkoncentrationen kan öka hos patienter som behöver samtidig behandling med morfin. Gabapentindosen eller samtidig behandling med CNS-depressiva läkemedel, inklusive opioider, ska minskask i enlighet därefter (se avsnitt 4.5).

Försiktighet bör iakttas vid förskrivning av gabapentin samtidigt med opioider på grund av risken för CNS-depression. I en populationsbaserad, observationell kapslad fall-kontrollstudie av opioidanvändare associerades samtidig förskrivning av opioider och gabapentin med en förhöjd risk för opioidrelaterad död jämfört med förskrivning av enbart opioider (justerad oddskvot [aOR], 1,49 [95 % KI, 1,18 till 1,88, $p < 0,001$]).

Andningsdepression

Gabapentin har förknippats med svår andningsdepression. Patienter med nedsatt andningsfunktion, luftvägssjukdom eller neurologisk sjukdom, nedsatt njurfunktion, samtidig användning av CNS-depressiva medel och äldre personer skulle kunna löpa högre risk för att få denna allvarliga biverkning. Dosjusteringar kan eventuellt behövas hos dessa patienter.

Äldre (över 65 år)

Inga systematiska studier med gabapentin har genomförts på patienter som är 65 år eller äldre. I en dubbel-blindstudie på patienter med neuropatisk smärta förekom somnolens, perifera ödem och asteni i något högre frekvens hos patienter som var 65 år eller äldre jämfört med yngre patienter. Förutom dessa iakttagelser har kliniska studier på denna åldersgrupp inte påvisat någon skillnad beträffande biverkningar jämfört med de som observerades hos yngre patienter.

Pediatrisk population

Effekterna av långtidsbehandling (längre än 36 veckor) med gabapentin avseende inläring, intelligens och utveckling hos barn och ungdomar har inte studerats tillräckligt. Nyttan med långvarig behandling måste därför vägas mot de möjliga riskerna med en sådan behandling.

Felaktig användning, risk för missbruk och beroende

Gabapentin kan orsaka läkemedelsberoende, vilket kan förekomma vid terapeutiska doser. Fall av missbruk och felaktig användning har rapporterats. Patienter med tidigare missbruksproblem kan löpa högre risk för felaktig användning, missbruk och beroende av gabapentin, och gabapentin bör därför användas med försiktighet till sådana patienter. Innan gabapentin förskrivs ska patientens risk för felaktig användning, missbruk och beroende utvärderas nog.

Patienter som behandlas med gabapentin ska övervakas för tecken och symtom på felaktig användning, missbruk eller beroende av gabapentin, t.ex. utveckling av tolerans, dosökningar och läkemedelsuppsökande beteende.

Utsättningssymtom

Efter utsättning av gabapentin vid korttids- och långtidsbehandling har utsättningssymtom observerats. Utsättningssymtom kan uppstå kort efter utsättningen, vanligtvis inom 48 timmar. De vanligaste rapporterade symtomen är ångest, sömnsvårigheter, illamående, smärta, svettningar, tremor, huvudvärk, depression, onormal känsla, yrsel och sjukdomskänsla. Förekomsten av utsättningssymtom efter avslutad gabapentinbehandling kan tyda på läkemedelsberoende (se avsnitt 4.8). Patienten ska informeras om detta vid behandlingens början. Om gabapentin ska sättas ut rekommenderas att det görs gradvis under minst 1 vecka, oberoende av indikation (se avsnitt 4.2).

Laboratorietester

Falskt positiva svar kan erhållas i semikvantitativ bestämning av totalt proteinvärde i urinen genom urinstickor. Rekommendationen är därför att verifiera ett sådant positivt testsvar med urinsticka med metoder som baseras på en annan analysprincip såsom Biuret-metoden, turbidimetri eller färgbindande metoder, eller att använda dessa alternativa metoder från början.

Gabapentin 1A Farma innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Det finns spontana och litteraturbaserade fallrapporter om andningsdepression, sedering och dödsfall associerat med gabapentin när det administreras samtidigt med CNS-depressiva läkemedel, inklusive opioider. I några av dessa rapporter ansåg författarna kombinationen av gabapentin och opioider vara ett uttalat problem hos sköra patienter, hos äldre, hos patienter med allvarliga underliggande luftvägssjukdom, hos patienter med polyfarmaci, samt hos personer med substansmissbruk.

I en studie med friska frivilliga (N = 12) ökade genomsnittligt AUC för gabapentin med 44 %, när en 60 mg morfinkapsel med kontrollerad frisättning gavs 2 timmar före en 600 mg gabapentinkapsel, jämfört med om gabapentin gavs utan tillägg av morfin. Patienter som behöver samtidig behandling med opioider ska därför monitoreras noggrant vad avser tecken på CNS-depression, såsom somnolens, sedering och andningsdepression, och gabapentin- eller opioiddosen ska minskas i enlighet därmed.

Inga interaktioner har observerats mellan gabapentin och fenobarbital, fenytoin, valproinsyra eller karbamazepin.

Steady-state farmakokinetiken för gabapentin är likadan för friska personer och för patienter med epilepsi som får dessa antiepileptiska medel.

Samtidig administrering av gabapentin och orala preventivmedel innehållande noretisteron och/eller etinylöstradiol påverkar inte steady-state farmakokinetiken för någon av beståndsdelarna.

Samtidig administrering av gabapentin och antacida som innehåller aluminium och magnesium minskar biotillgängligheten av gabapentin med upp till 24 %. Rekommendationen är att gabapentin tas tidigast två timmar efter administrering av antacida.

Utsöndringen av gabapentin via njurarna påverkas inte av probenecid.

En liten minskning i utsöndringen av gabapentin via njurarna har observerats vid samtidig administrering av cimetidin, men detta förväntas inte ha någon klinisk betydelse.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Risker relaterade till epilepsi och antiepileptika i allmänhet

Specialistråd bör ges till kvinnor i fertil ålder och särskilt till kvinnor som planerar att bli gravida och kvinnor som är gravida angående den potentiella risken orsakad av både anfall och antiepileptisk behandling för ett foster. Behovet av antiepileptisk behandling bör ses över när en kvinna planerar att bli gravid. Hos kvinnor som behandlas för epilepsi ska inte antiepileptisk behandling avbrytas plötsligt, eftersom detta kan resultera i genombrottsanfall och leda till allvarliga konsekvenser för både mamman och barnet. Monoterapi bör ges i så stor utsträckning som möjligt eftersom behandling med flera antiepileptika kan vara associerad med en högre risk för kongenitala missbildningar än monoterapi, beroende på vilka antiepileptika som används.

Risk relaterad till gabapentin

Gabapentin passerar placentan hos människa.

Data från en nordisk observationsstudie av mer än 1700 graviditeter exponerade för gabapentin under första trimestern visade inte på högre risk för allvarliga kongenitala missbildningar bland de barn som exponerades för gabapentin jämfört med barnen som inte exponerades och jämfört med de barn som exponerades för pregabalin, lamotrigin och pregabalin eller lamotrigin. På samma sätt har ingen ökad risk för neuroutvecklingsstörningar observerats hos barn som exponerats för gabapentin under graviditeten.

Det fanns begränsade bevis för en högre risk för låg födelsevikt och för tidig födsel men inte för dödfödsel, små i förhållande till graviditetsåldern, låg Apgar-poäng efter 5 minuter och mikrocefali hos nyfödda vars mödrar exponerats för gabapentin.

Djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Gabapentin kan användas under graviditetens första trimester om det anses medicinsk nödvändigt.

Neonatalt abstinenssyndrom har rapporterats hos nyfödda som har exponerats för gabapentin *in utero*. Exponering för både gabapentin och opioider under graviditeten kan öka risken för neonatal abstinenssyndrom. Nyfödda ska övervakas noggrant.

Amning

Gabapentin passerar över i modersmjölk hos människa. Eftersom effekten på det ammade spädbarnet är okänd ska försiktighet iaktas när gabapentin administreras till en ammande kvinna. Gabapentin ska endast användas av ammande kvinnor om nyttan klart överväger riskerna.

Fertilitet

Inga effekter på fertiliteten har observerats i djurstudier (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Gabapentin kan ha lätt eller måttlig påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Gabapentin verkar på det centrala nervsystemet och kan medföra dåsighet, yrsel och andra närbesläktade symtom. Även om dessa biverkningar endast var lätta eller måttliga kan de vara potentiellt farliga för patienter som framför fordon eller använder maskiner. Detta bör särskilt beaktas vid insättning av gabapentin eller ökning av dosen.

4.8 Biverkningar

Biverkningar som observerats under kliniska studier genomförda på epilepsi (tilläggsbehandling och monoterapi) och neuropatisk smärta har listats nedan baserat på klass och frekvens (mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$). Om en biverkning haft olika frekvenser i kliniska studier har den tilldelats den högsta rapporterade frekvensen.

Ytterligare biverkningar som rapporterats efter lanseringen anges under frekvensen ”ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)” i kursiv stil i listan nedan.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Infektioner och infestationer

Mycket vanliga:	virusinfektioner
Vanliga:	lunginflammation, luftvägsinfektion, urinvägsinfektion, infektion, otitis media

Blodet och lymfsystemet

Vanliga:	leukopeni
Ingen känd frekvens:	<i>trombocytopeni</i>

Immunsystemet

Mindre vanliga:	allergiska reaktioner (t.ex. urtikaria)
Ingen känd frekvens:	<i>överkänslighetsyndrom, en systemisk reaktion med varierande uttryck som kan inkludera feber, utslag, hepatit, lymfadenopati, eosinofili och ibland andra tecken och symtom, anafylaktisk reaktion (se avsnitt 4.4)</i>

Metabolism och nutrition

Vanliga:	anorexi, ökad aptit
Mindre vanliga:	<i>hyperglykemi (ses oftast hos patienter med diabetes)</i>
Sällsynta:	<i>hypoglykemi (ses oftast hos patienter med diabetes)</i>
Ingen känd frekvens:	<i>hyponatremi</i>

Psykiska störningar

Vanliga:	fientlighet, förvirring och emotionell labilitet, depression, oro, nervositet, onormala tankar
Mindre vanliga:	agitation
Ingen känd frekvens:	<i>hallucinationer, suicidtankar, läkemedelsberoende</i>

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga:	somnolens, yrsel, ataxi
Vanliga:	kramper, hyperkinesi, dysartri, amnesi, tremor, insomnia, huvudvärk, förnimmelser som t.ex. parestesi, hypestesi, onormal koordinationsförmåga, nystagmus, ökade/minskade eller frånvaro av reflexer
Mindre vanliga:	hypokinesi, psykisk störning
Sällsynta:	medvetandeförlust
Ingen känd frekvens:	<i>andra rörelserubbningar (t.ex. koreoatetos, dyskinesi, dystoni)</i>

Ögon

Vanliga:	synstörningar som t.ex. amblyopi, diplopi
----------	---

Öron och balansorgan

Vanliga:	vertigo
Ingen känd frekvens:	<i>tinnitus</i>

Hjärtat

Mindre vanliga:	hjärtklappning
-----------------	----------------

Blodkärl

Vanliga:	hypertoni, vasodilatation
----------	---------------------------

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Vanliga:	dyspné, bronkit, faryngit, hosta, rinit
Sällsynta:	andningsdepression

Magtarmkanalen

Vanliga:	kräkningar, illamående, dentala avvikelser, gingivit, diarré, buksmärta, dyspepsi, förstoppning, mun- eller halstorrhet, flatulens
Mindre vanliga:	dysfagi
Ingen känd frekvens:	<i>pankreatit</i>

Lever och gallvägar

Ingen känd frekvens:	<i>hepatit, gulsot</i>
----------------------	------------------------

Hud och subkutan vävnad

Vanliga:	ansiktsödem, purpura, (oftast beskrivet som blåmärken efter fysiskt trauma), utslag, pruritus, akne
----------	---

Ingen känd frekvens: *Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, läkemedelsutlöst utslag med eosinofili och systemiska symtom (se avsnitt 4.4), erytema multiforme, angioödem, alopeci.*

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanliga: artralgi, myalgi, ryggsmärta, ryckningar

Ingen känd frekvens: *rabdomyolys, myoklonus*

Njurar och urinvägar

Ingen känd frekvens: *akut njursvikt, inkontinens*

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Vanliga: impotens

Ingen känd frekvens: *brösthypertrofi, gynekomasti, sexuell dysfunktion (inklusive förändrad libido, ejakulationsstörningar och anorgasmi)*

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: utmattning, feber

Vanliga: perifert ödem, gångrubbning, asteni, smärta, sjukdomskänsla, influensasymtom

Mindre vanliga: generaliserat ödem

Ingen känd frekvens: *utsättningsreaktioner*, bröstsmärta. Plötsliga, oförklarliga dödsfall har rapporterats, där eventuellt orsakssamband med gabapentinbehandling inte har fastställts*

Undersökningar

Vanliga: minskat antal vita blodkroppar, viktuppgång

Mindre vanliga: förhöjda leverfunktionstester SGOT (ASAT), SGPT (ALAT) och bilirubin

Ingen känd frekvens: *förhöjt blodkreatinfosfokinas*

Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer

Vanliga: olycksfall, skrubbsår, frakturer

Mindre vanliga: fallolyckor

*Efter utsättning av gabapentin vid korttids- eller långtidsbehandling har utsättningssymtom observerats. Utsättningssymtom kan uppstå kort efter utsättningen, vanligtvis inom 48 timmar. De vanligaste rapporterade symtomen är ångest, sömnsvårigheter, illamående, smärta, svettningar, tremor, huvudvärk, depression, onormal känsla, yrsel och sjukdomskänsla. (se avsnitt 4.4). Förekomsten av utsättningssymtom efter avslutad gabapentinbehandling kan tyda på läkemedelsberoende (se avsnitt 4.8). Patienten bör informeras om detta vid behandlingens början. Om gabapentin ska sättas ut rekommenderas att det görs gradvis under minst 1 vecka, oberoende av indikation (se avsnitt 4.2).

Under behandling med gabapentin har fall av akut pankreatit rapporterats. Orsakssambandet med gabapentin är oklart (se avsnitt 4.4)

Hos patienter på hemodialys på grund av njursvikt i terminalfas har myopati med förhöjda kreatinkinasnivåer rapporterats.

Infektioner i andningsvägarna, otitis media, kramper och bronkit rapporterades endast i kliniska studier på barn. Dessutom var aggressivt beteende och hyperkinesi vanligen rapporterade biverkningar i kliniska studier på barn.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt

att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
SE-751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Akut livshotande toxicitet har inte observerats vid överdosering av gabapentin upp till 49 g. Symtom vid överdosering inkluderar yrsel, dubbelseende, sluddrigt tal, dåsighet, medvetandeförlust, letargi och lätt diarré. Alla patienter återhämtade sig helt och hållet med symtomatisk vård. Minskad absorption av gabapentin vid högre doser kan begränsa läkemedelsabsorption vid överdoseringstillfället och därmed minimera toxiciteten till följd av överdoseringen.

Överdoser av gabapentin, särskilt i kombination med CNS-depressiva läkemedel, kan leda till koma.

Även om gabapentin kan elimineras med hemodialys visar tidigare erfarenhet att det oftast inte är nödvändigt. Hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion kan hemodialys dock vara indicerat.

Man har inte identifierat någon oral dödlig dos hos möss och råttor som gavs så höga doser som 8 000 mg/kg. Tecken på akut toxicitet hos djur omfattade ataxi, ansträngd andning, ptos, hypoaktivitet eller upphetsning.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga analgetika och antipyretika, ATC-kod: N02BF01

Verkningsmekanism

Gabapentin passerar snabbt över till hjärnan och förhindrar anfall i ett antal djurmodeller för epilepsi. Gabapentin har inte affinitet till vare sig GABAA- eller GABAB-receptorer och påverkar inte metabolismen av GABA. Det binder inte till receptorer för andra neurotransmittorer i hjärnan och interagerar inte med natriumkanaler. Gabapentin binder med hög affinitet till subenheten $\alpha 2\delta$ (alfa-2-delta) hos spänningsstyrda kalciumkanaler och det föreslås att bindning till $\alpha 2\delta$ -subenheten kan vara relaterad till gabapentins antiepileptiska effekt hos djur. Screening med en bred panel tyder inte på några andra mål för läkemedlet än $\alpha 2\delta$.

Evidens från flera prekliniska modeller visar att gabapentins farmakologiska aktivitet kan medieras via bindning till $\alpha 2\delta$ genom en minskning av frisättningen av excitatoriska neurotransmittorer i områden av centrala nervsystemet. Sådan aktivitet kan ligga bakom gabapentins antiepileptiska effekt. Betydelsen av dessa olika funktioner hos gabapentin för den antiepileptiska effekten hos människan kvarstår att fastställa.

Gabapentin uppvisar också effekt i flera prekliniska djurmodeller för smärta. Specifik bindning av gabapentin till $\alpha 2\delta$ -subenheten föreslås resultera i flera olika aktiviteter som kan ligga bakom den analgetiska effekten i djurmodeller. Gabapentins analgetiska aktivitet kan ske i ryggmärgen liksom i högre hjärncentrar genom interaktioner med nedåstigande smärthämmande banor. Betydelsen av dessa prekliniska egenskaper för den kliniska verkan hos människan är okänd.

Klinisk effekt och säkerhet

I en klinisk studie med tilläggsbehandling till barn i åldrarna 3 till 12 år med partiella anfall, visades en numerisk men inte statistiskt signifikant skillnad i 50 % responderfrekvens till fördel för gabapentingruppen jämfört med placebo. Ytterligare post-hoc analyser av svarsfrekvens per ålder visade inte någon statistiskt signifikant ålderseffekt, vare sig som kontinuerlig eller som dikotom variabel (åldersgrupp 3-5 år och 6-12 år). Data från denna ytterligare post-hoc analys finns sammanfattade i tabellen nedan.

Respons ($\geq 50\%$ förbättring), baserat på behandling och ålder MITT* Population			
Ålderskategori	Placebo	Gabapentin	P-värde
< 6 år	4/21 (19,0 %)	4/17 (23,5 %)	0,7362
6 till 12 år	17/99 (17,2 %)	20/96 (20,8 %)	0,5144

*Den modifierade "intent-to-treat" populationen definierades som alla patienter vilka randomiserades till studiemedicinering och som också hade utvärderingsbara dagböcker för anfall under 28 dagar, både vid utgångsvärdet och under den dubbelblinda fasen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering observeras maximala plasmakoncentrationer av gabapentin inom 2 till 3 timmar. Biotillgängligheten för gabapentin (fraktion av absorberad dos) tenderar att avta vid ökade doser. Den absoluta biotillgängligheten hos en 300 mg kapsel är cirka 60 %. Farmakokinetiken hos gabapentin påverkas inte av samtidigt födointag, inklusive intag av fet mat.

Farmakokinetiken hos gabapentin påverkas inte av upprepad administrering. Även om plasmakoncentrationerna av gabapentin i allmänhet låg mellan 2 µg/ml och 20 µg/ml i kliniska studier var sådana koncentrationer inte prediktiva för säkerhet och effekt.

Parametrar över farmakokinetiken visas i Tabell 3.

Tabell 3 Översikt över gabapentins genomsnittliga farmakokinetikparametrar (% CV) vid steady-state åtta timmar efter varje administrering.

Farmakokinetisk parameter	300 mg (N=7)		400 mg (N=14)		800 mg (N=14)	
	Medelvärde	%CV	Medelvärde	%CV	Medelvärde	%CV
$C_{\max}$ (µg/ml)	4,02	(24)	5,74	(38)	8,71	(29)
$t_{\max}$ (timmar)	2,7	(18)	2,1	(54)	1,6	(76)
$T_{1/2}$ (timmar)	5,2	(12)	10,8	(89)	10,6	(41)
AUC (0-8) (µg •timme/ml)	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
Ae% (%)	NA	NA	47,2	(25)	34,4	(37)

$C_{\max}$ = Maximal plasmakoncentration vid steady-state

$t_{\max}$ = Tid för $C_{\max}$

$T_{1/2}$ = Elimineringshalveringstid

AUC(0-8) = Ytan under plasmakoncentration/tid-kurvan vid steady-state från 0-8 timmar efter administrering

Ae% = Andel av dosen som utsöndras oförändrat i urin från 0-8 timmar efter administreringen

NA = Ej tillgängligt (Not available)

Distribution

Gabapentin är inte bundet till plasmaproteiner och har en distributionsvolym som uppgår till 57,7 l. Hos patienter med epilepsi är gabapentinkoncentrationer i cerebrospinalvätska (CSF) cirka 20 % av motsvarande dalvärdekoncentrationer i plasma vid steady-state. Gabapentin återfinns i bröstmjolk hos ammande kvinnor.

Metabolism

Det finns inga bevis för att gabapentin metaboliseras hos människa. Gabapentin inducerar inte blandade leverenzymmer ("mixed function oxidases") som ansvarar för läkemedelsmetabolism.

Eliminering

Gabapentin elimineras i oförändrad form och endast genom utsöndring via njurarna. Elimineringshalveringstiden för gabapentin är oberoende av dos och i genomsnitt 5 till 7 timmar.

Hos äldre patienter och hos patienter med nedsatt njurfunktion är plasmaclearance av gabapentin minskad. Gabapentinets elimineringshastighet, plasmaclearance och njurclearance är direkt proportionella mot kreatininclearance.

Gabapentin avlägsnas från plasma genom hemodialys. Dosjusteringar till patienter med nedsatt njurfunktion eller som genomgår hemodialys rekommenderas (se avsnitt 4.2).

Gabapentinets farmakokinetik hos barn bestämdes hos 50 friska barn mellan 1 månad och 12 år gamla. I allmänhet liknar plasmakoncentrationen av gabapentin hos barn från 5 år den som ses hos vuxna då substansen doserats på basis av mg/kg kroppsvikt.

I en farmakokinetisk studie på 24 friska pediatrika försökspersoner i åldern 1 till 48 månader observerades en ungefär 30 % lägre exponering (AUC), lägre C_{max} och högre clearance per kroppsvikt jämfört med tillgängliga rapporterade data för barn över 5 år.

Linjäritet/icke-linjäritet

Biotillgängligheten för gabapentin (fraktion av absorberad dos) minskar med ökande dos vilket talar för icke-linjäritet mot farmakokinetikparametrarna, vilka inkluderar biotillgänglighetsparametern (F), t.ex. Ae%, CL/F, Vd/F. Elimineringsfarmakokinetiken (farmakokinetikparametrar som inte omfattar F, såsom CLr och $T_{1/2}$) beskrivs bäst genom linjär farmakokinetik. Plasmakoncentrationer av gabapentin vid steady-state kan förutsägas av data från engångsdosering.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Karcinogenes

Gabapentin gavs i fodret till möss i doserna 200, 600 och 2 000 mg/kg/dag och till råttor i doserna 250, 1 000 och 2 000 mg/kg/dag under två år. En statistiskt signifikant ökning av incidensen av acinära pancreastumörer hittades endast hos hanrättor som fått högsta dosen. Maximal plasmakoncentration av den aktiva substansen hos råttor vid intag av 2 000 mg/kg/dag är 10 gånger högre än plasmakoncentrationen hos människa som fått 3 600 mg/dag. Acinära pancreastumörer hos hanrättor är av lågradig malignitet, påverkade inte överlevnadstiden, var inte metastaserande eller invasiva i omkringliggande vävnad och de var liknande de som ses i kontrollgruppen. Relevansen för att dessa acinära pancreastumörer hos hanrättor skulle utgöra någon karcinogen risk för människa är okänd.

Mutagenes

Gabapentin visade ingen genotoxisk potential. Gabapentin är inte mutagen *in vitro* i standardstudier med bakteriella celler eller däggdjursceller. Gabapentin inducerar inte strukturella kromosomavvikelser hos däggdjursceller *in vitro* eller *in vivo* och inducerar inte mikrokärnbildning i benmärgen hos hamstrar.

Nedsatt fertilitet

Inga ogynnsamma effekter på fertilitet eller reproduktion har observerats hos råttor vid doser upp till 2 000 mg/kg (cirka fem gånger den maximala dygnsdosen för människa, baserat på mg/m² kroppsytta).

Teratogenes

Gabapentin ökade inte incidensen av missbildningar, jämfört med kontrollgruppen, hos avkomman till möss, råttor eller kaniner vid doser upp till 50, 30 respektive 25 gånger högre än dygnsdosen 3 600 mg för människa (fyra, fem respektive åtta gånger, mätt som dygnsdosen för människa, baserat på mg/m²).

Gabapentin inducerade fördröjd benbildning i skalle, vertebra, framben och bakben hos gnagare, indikativt för hämmad fosterutveckling. Dessa effekter uppkom när dräktiga möss fick orala doser på 1 000 eller 3 000 mg/kg/dag under organogenesen och hos råttor som fick 2 000 mg/kg före och under parning och under dräktigheten. Dessa doser är cirka 1 till 5 gånger högre än dygnsdosen 3 600 mg till människa, baserat på mg/m².

Inga effekter observerades hos dräktiga möss som gavs 500 mg/kg/dag (cirka halva dygnsdosen jämfört med människa, baserat på mg/m²).

En ökad incidens av hydrouretär och/eller hydronefros observerades hos råttor som gavs 2 000 mg/kg/dag i en fertilitets- och allmän reproduktionsstudie, 1 500 mg/kg/dag i en teratologistudie och 500, 1 000 och 2 000 mg/kg/dag i en perinatal- och postnatalstudie.

Signifikansen av dessa upptäckter är inte känd men de har förknippats med fördröjd utveckling. Dessa doser är också cirka 1 till 5 gånger högre än dygnsdosen 3 600 mg/dag till människa, baserat på mg/m².

I en teratologistudie på kanin inträffade en ökad incidens av postimplantationsfosterförlust hos dräktiga kaniner som gavs 60 mg, 300 mg och 1 500 mg/kg/dag under organogenes. Dessa doser är cirka ¼ till 8 gånger högre än dygnsdosen 3 600 mg till människa, baserat på mg/m². Säkerhetsmarginalerna är otillräckliga för att kunna utesluta risken för dessa effekter hos människa.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Majsstärkelse, pregelatiniserad

Majsstärkelse

Talk

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

Kapselhölje:

Gelatin

Natriumlaurilsulfat

100 mg hård kapsel:

titandioxid (E 171)

300 mg hård kapsel:

titandioxid (E 171)

gul järnoxid (E 172)

400 mg hård kapsel:

titandioxid (E 171)

gul järnoxid (E 172)
röd järnoxid (E 172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Blister: Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Burk: Förvara burken väl stängd. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

De hårda kapslarna är förpackade i PVC/PE/PVDC/Alu blister eller är förpackade i HDPE-burk med PP (polypropylen) barnskyddande lock och placerade i en kartong.

Förpackningsstorlekar:

100 mg hård kapsel:

Blister: 7, 15, 20, 30, 50, 60, 90, 100 och 200 hårda kapslar

Burk: 50, 100 hårda kapslar

300 mg hård kapsel:

Blister: 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 200 och 500 hårda kapslar

Burk: 50, 100 hårda kapslar

400 mg hård kapsel:

Blister: 20, 30, 50, 60, 90, 100, 200 och 500 hårda kapslar

Burk: 50, 100 hårda kapslar

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

1A Farma A/S
Edvard Thomsens vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Gabapentin 1A Farma 100 mg - 23477

Gabapentin 1A Farma 300 mg - 23478

Gabapentin 1A Farma 400 mg - 23479

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2007-12-14

Datum för den senaste förnyelsen: 2012-04-10

10 **DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2025-06-17