

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Gabapentin Orion 600 mg filmdragerade tabletter
Gabapentin Orion 800 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 600 mg eller 800 mg gabapentin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

Vit, bikonvex, oval, filmdragerad tablett med märkning på ena sidan och brytskåra på båda sidorna. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

600 mg: märkta med "D" och "24" på var sin sida om brytskåran. Tablettens storlek 17,4 x 9,1 mm.

800 mg: märkta med "D" och "25" på var sin sida om brytskåran. Tablettens storlek 19,2 x 10,0 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Epilepsi

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

Gabapentin Orion är indicerat för monoterapi vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos vuxna och ungdomar från 12 år.

Behandling av perifer neuropatisk smärta

Gabapentin Orion är indicerat för behandling av perifer neuropatisk smärta, såsom smärtsam diabetesneuropati och postherpetisk neuralgi hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Tabell 1 beskriver upptitreringen vid behandlingsstart. Den gäller vid alla indikationer och rekommenderas för vuxna och ungdomar från 12 år. Doseringsinstruktioner för barn under 12 år finns nedan i separat stycke.

Tabell 1		
DOSERINGSSCHEMA – UPPTITRERING VID BEHANDLINGSSTART		
Dag 1	Dag 2	Dag 3
300 mg en gång dagligen	300 mg två gånger dagligen	300 mg tre gånger dagligen

Utsättande av gabapentin

I enlighet med nuvarande klinisk praxis rekommenderas om gabapentin måste sättas ut att detta sker gradvis under minst en vecka, oberoende av indikation.

Epilepsi

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

Vuxna och ungdomar

I kliniska studier var den effektiva dosen 900–3 600 mg/dag. Vid behandlingsstart kan dosen titreras upp enligt tabell 1 eller också kan 300 mg ges tre gånger om dagen Dag 1. Därefter kan dosen ökas i steg om 300 mg/dag varannan till var tredje dag upp till en dos av högst 3 600 mg/dag, med hänsyn till den enskilda patientens svar och tolerans. Långsammare upptitrering av gabapentindosen kan vara lämpligt för vissa patienter. För att uppnå en dos av 1 800 mg/dag krävs minst en vecka, för att uppnå 2 400 mg/dag totalt två veckor och för att uppnå 3 600 mg/dag totalt tre veckor. Doser upp till 4 800 mg/dag har tolererats väl i öppna långtidsstudier. Den totala dygnsdosen ska fördelas på tre dosstillfällen, och det längsta tidsintervallet mellan doserna bör inte överstiga 12 timmar, för att förhindra genombrottsanfall.

Barn från 6 år

Startdosen ska vara 10–15 mg/kg/dag, och den effektiva dosen uppnås genom upptitrering under cirka tre dagar. Den effektiva dosen av gabapentin till barn från 6 år är 25–35 mg/kg/dag. Doser upp till 50 mg/kg/dag har tolererats väl i en klinisk långtidsstudie. Den totala dygnsdosen ska fördelas på tre dosstillfällen, och tiden mellan doserna bör inte överstiga 12 timmar.

Det är inte nödvändigt att följa plasmanivåerna av gabapentin för att fastställa optimal dos. Gabapentin kan också användas i kombination med andra antiepileptika utan att plasmakoncentrationerna av gabapentin förändras eller att serumkoncentrationerna av andra antiepileptika förändras.

Perifer neuropatisk smärta

Vuxna

Behandlingen kan startas genom upptitrering av dosen enligt tabell 1. Alternativt kan startdosen vara 900 mg/dag givet i tre lika stora, uppdelade doser. Därefter kan, med hänsyn till den enskilda patientens svar och tolerans, dosen ökas ytterligare i steg om 300 mg/dag varannan till var tredje dag upp till en högsta dos av 3 600 mg/dag. Långsammare upptitrering av gabapentin kan vara lämpligt för vissa patienter. För att uppnå en dos av 1 800 mg/dag krävs minst en vecka, för att uppnå 2 400 mg/dag totalt två veckor och för att uppnå 3 600 mg/dag totalt tre veckor.

Vid behandling av perifer neuropatisk smärta, såsom smärtsam diabetesneuropati och postherpetisk neuralgi, har effekt och säkerhet inte undersökts i kliniska studier under längre behandlingsperioder än 5 månader. Om en patient med perifer neuropatisk smärta behöver behandling under längre tid än 5 månader, bör den behandlande läkaren bedöma patientens kliniska status och besluta om behovet av tilläggsbehandling.

Instruktioner för alla indikationsområden

Hos patienter med dåligt allmäntillstånd, d.v.s. låg kroppsvikt, efter organtransplantation etc., bör dosen titreras långsammare, antingen genom svagare styrkor eller genom längre intervaller mellan dosökningarna.

Äldre (över 65 år)

Äldre patienter kan kräva dosjustering på grund av att njurfunktionen försämras med stigande ålder (se tabell 2). Somnolens, perifert ödem och asteni kan förekomma mer frekvent hos äldre.

Försämrad njurfunktion

Dosjustering rekommenderas för patienter med försämrad njurfunktion enligt tabell 2 och/eller för dem som genomgår hemodialys. Gabapentin 100 mg kapslar kan användas för att följa dosrekommendationer till patienter med njurinsufficiens.

Tabell 2	
DOSERING AV GABAPENTIN TILL VUXNA, BASERAT PÅ NJURFUNKTION	
Kreatininclearance (ml/minut)	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

^a Den totala dygnsdosen ska administreras fördelat på tre dosstillfällen. Reducerade doseringar gäller för patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 79 ml/minut).

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

^c För patienter med kreatininclearance < 15 ml/minut ska den dygnsdosen minskas i förhållande till kreatininclearance (t.ex. ska patienter som har kreatininclearance 7,5 ml/minut erhålla halva dygnsdosen jämfört med patienter som har kreatininclearance 15 ml/minut).

Patienter som genomgår hemodialys

För anuriska patienter som genomgår hemodialys och som aldrig har fått gabapentin, rekommenderas en laddningsdos av 300–400 mg, följt av 200–300 mg gabapentin efter varje 4-timmarsbehandling med hemodialys. Dialysfria dagar ska patienten inte behandlas med gabapentin.

För patienter med nedsatt njurfunktion, och som genomgår hemodialys, ska underhållsdosen av gabapentin baseras på dosrekommendationerna i tabell 2. Förutom underhållsdosen rekommenderas en tilläggsdos av 200–300 mg efter varje 4-timmarsbehandling med hemodialys.

Administreringssätt

Oral användning.

Gabapentin Orion kan intas oberoende av föda och tablettorna eller tablethalvor ska sväljas utan att tuggas tillsammans med tillräckligt med 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.

Myasthenia gravis

Gabapentin ska ges med försiktighet till patienter med *myasthenia gravis* eftersom fall av försämring av *myasthenia gravis* har rapporterats för gabapentin efter marknadsintroduktionen.

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

Suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlas med antiepileptika för flera indikationer. En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade studier med antiepileptika har också visat en liten ökad risk för suicidtankar och självmordsbeteende. Mekanismen för denna risk är inte känd. Fall av suicidtankar och självmordsbeteende har iakttagits hos patienter som behandlats med gabapentin efter marknadsintroduktion (se avsnitt 4.8).

Patienter (och deras vårdgivare) ska rådaskas till att uppsöka medicinsk rådgivning om tecken på suicidtankar och självmordsbeteende uppstår. Patienter ska övervakas för tecken på suicidtankar och självmordsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Utsättande av behandling med gabapentin ska övervägas vid tecken på suicidtankar och självmordsbeteende.

Akut pankreatit

Om en patient utvecklar akut pankreatit vid behandling med gabapentin, ska utsättande av gabapentin övervägas (se avsnitt 4.8).

Krampanfall

Även om inget tyder på en rebound-effekt vid behandling med gabapentin, kan abrupt utsättande av antiepileptika hos patienter med epilepsi framkalla *status epilepticus* (se avsnitt 4.2).

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

Liksom med andra antiepileptika lyckas sällan försök med att avsluta samtidig, annan otillräcklig antiepileptikabehandling för att erhålla gabapentin monoterapi.

Gabapentin bedöms inte vara effektivt vid primära generaliserade anfall, såsom absenser, och kan hos vissa patienter förvärra dessa anfall. Därför bör försiktighet iaktas vid användning av gabapentin hos patienter med blandade anfall, inklusive 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 rådaskas att vara försiktiga tills de känner till de potentiella effekterna av läkemedlet.

Samtidig användning med opioider och andra CNS-depressiva medel

Patienter som behöver samtidig behandling med CNS-depressiva medel (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 medel, inklusive opioider, ska minskas i enlighet därefter (se avsnitt 4.5).

Försiktighet bör iaktas vid förskrivning av gabapentin samtidigt med opioider på grund av risken för CNS-depression. I en populationsbaserad, observationell nested 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 patienter (över 65 år)

Inga systematiska studier har utförts med gabapentin på patienter över 65 år. I en dubbelblind studie på patienter med neuropatisk smärta, förekom somnolens, perifert ödem och asteni i något högre

frekvens hos patienter över 65 år än hos yngre patienter. Bortsett från dessa fynd tyder inga kliniska undersökningar på denna åldersgrupp på en annorlunda biverkningsprofil än den som iakttagits hos yngre patienter.

Pediatrisk population

Långtidseffekterna (mer än 36 veckor) av gabapentinbehandling på inlärning, intelligens och utveckling hos barn och ungdomar har inte studerats tillräckligt. Nyttan med långtidsbehandling måste därför vägas mot den potentiella risken.

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 eller dossänkning av gabapentin vid korttids- och långtidsbehandling har utsättningssymtom observerats (se avsnitt 4.8). Patienten ska informeras om detta vid behandlingens början. De vanligaste rapporterade symtomen är ångest, sömnsvårigheter, illamående, smärta, svettningar, tremor, huvudvärk, depression, onormal känsla, yrsel och sjukdomskänsla. Förekomsten av utsättningssymtom kan tyda på läkemedelsberoende. Om gabapentin ska sättas ut eller dosen sänkas, rekommenderas att det görs gradvis under minst 1 vecka, oberoende av indikation (se avsnitt 4.2).

Laboratorietester

Falskt positiva resultat kan erhållas vid semikvantitativ bestämning av totalt proteinvärde i urinen vid tester med mätsticka. Verifiering av en sådant positivt mätsticksresultat med hjälp av en metod som bygger på en annan analysprincip rekommenderas därför, t.ex. Biuret-metoden, turbidimetri eller färgbindning, alternativt att dessa metoder används redan från början.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Det finns spontana och litteraturbaserade fallrapporter om andningsdepression, sederig och dödsfall associerat med gabapentin när det administreras samtidigt med CNS-depressiva medel, inklusive opioider. I några av dessa rapporter ansåg författarna kombination av gabapentin och opioider vara ett uttalat problem hos sköra patienter, hos äldre, hos patienter med allvarlig underliggande luftvägssjukdom, med polyfarmaci, samt med substansmissbrukssjukdomar.

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, sederig och andningsdepression, och gabapentin- eller opioiddosen ska minskas i enlighet därmed. Gabapentin interagerar ej med fenobarbital, fenytoin, valproinsyra eller karbamazepin.

Steady-state farmakokinetiken för gabapentin är lika för friska försökspersoner och epilepsipatienter.

Samtidig administrering av gabapentin och perorala antikonceptionella medel (noretisteron och/eller etinylöstradiol), påverkar inte heller steady-state kinetiken för respektive produkt.

Samtidigt intag av gabapentin och antacida som innehåller aluminium och magnesium minskar gabapentins biotillgänglighet med upp till 24 %. Det rekommenderas att gabapentin intas tidigast två timmar efter administrering av antacida.

Utsöndringen av gabapentin via njurarna påverkas ej av probenecid.

En liten minskning av utsöndringen av gabapentin via njurarna har observerats vid samtidigt intag tillsammans med cimetidin, men förväntas inte ha någon klinisk betydelse.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Risker relaterade till epilepsi och antiepileptika (AED) i allmänhet

Specialistråd bör ges till fertila kvinnor 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 AED kan vara associerad med en högre risk för kongenitala missbildningar än monoterapi, beroende på vilka antiepileptika som används.

Risker relaterade till gabapentin

Gabapentin passerar placentan hos människa.

Data från en nordisk observationsstudie av mer än 1 700 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.

Data från djurstudier har visat 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 utsöndras i bröstmjolk. Eftersom effekten på det ammade barnet är okänd, ska försiktighet iaktas när gabapentin ges till ammande kvinnor. Gabapentin ska ges till ammande kvinnor endast om nyttan klart överväger riskerna.

Fertilitet

Ingen effekt på fertiliteten har observerats i djurstudier (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Gabapentin kan ha mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Gabapentin påverkar centrala nervsystemet och kan orsaka dåsighet, yrsel eller andra relaterade symtom. Även om symtomen bara är milda eller måttliga, kan dessa biverkningar eventuellt vara

farliga för patienter som framför fordon eller använder maskiner. Detta gäller särskilt i början av behandlingen och efter dosökning.

4.8 Biverkningar

De biverkningar som iakttagits under kliniska studier av epilepsi (tilläggsbehandling och monoterapi) och neuropatisk smärta framgår av nedanstående lista som är indelad i klass och frekvensgrupp 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 har haft olika frekvenser i kliniska studier, har den tilldelats den högsta, rapporterade frekvensen.

Ytterligare biverkningar som inrapporterats efter att produkten introducerats på marknaden är inkluderade med Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data) i kursiv stil i tabellen nedan.

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna med minskande allvarlighetsgrad.

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer	virusinfektioner	lung-inflammation, luftvägs-infektion, urinvägs-infektion, infektion, otitis media			
Blodet och lymfsystemet		leukocytopeni			<i>trombocytopeni</i>
Immun-systemet			allergiska reaktioner (t.ex. urtikaria)		<i>överkänslighets-syndrom (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		anorexi, ökad aptit	hyperglykemi (ses oftast hos patienter med diabetes)	hypoglykemi (ses oftast hos patienter med diabetes)	<i>hyponatremi</i>

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Psykiatriska tillstånd		fientlighet, förvirring och emotionell labilitet, depression, oro, nervositet, onormala tankar	agitation		suicidtankar, hallucinationer, läkemedelsberoende
Centrala och perifer nervsystemet	somnolens, yrsel, ataxi	kramper, hyperkinesi, dysartri, amnesi, tremor, insomni, huvudvärk, förnimmelser som t.ex. parestesi, hypestesi, onormal koordinationsförmåga, nystagmus, ökade/minskade eller frånvaro av reflexer	hypokinesi, psykisk störning	medvetandeförlust	andra rörelserubbningar (t.ex. koreoatetos, dyskinesi, dystoni)
Ögon		synstörningar som t.ex. amblyopi, diplopi			
Öron och balansorgan		vertigo			tinnitus
Hjärtat			hjärtklappning		
Blodkärl		hypertoni, vasodilatation			
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		dyspné, bronkit, faryngit, hosta, rinit		andningsdepression	
Magtarmkanalen		kräkningar, illamående, dentala avvikelser, gingivit, diarré, buksmärta, dyspepsi, förstoppning, mun- eller halstorrhet, flatulens	dysfagi		pankreatit
Lever och gallvägar					hepatit, gulsot

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Hud och subkutan vävnad		ansiktsödem, purpura (oftast beskrivet som blåmärken efter fysiskt trauma), utslag, pruritus, akne			<i>Stevens–Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, angioödem, erytema multiforme alopeci, läkemedels-utlöst utslag med eosinofili och systemiska symtom (se avsnitt 4.4)</i>
Muskulo-skeletala systemet och bindväv		artralgi, myalgi, ryggsmärta, ryckningar			<i>rabdomyolys, myoklonus, försämring av myasthenia gravis</i>
Njurar och urinvägar					<i>akut njursvikt, inkontinens</i>
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		impotens			<i>brösthypertrofi, gynekomasti, sexuell dysfunktion (inklusive förändrad libido, ejakulations-rubbningar och anorgasmi)</i>
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	utmattning, feber	perifert ödem, gångrubbning, asteni, smärta, sjukdomskänsla, influensasyntom	generaliserat ödem		<i>utsättningsreaktioner*, bröstsmärta. Plötsliga, oförklarliga dödsfall har rapporterats, där eventuellt orsakssamband med gabapentin-behandling inte har fastställts.</i>
Undersökningar och provtagningar		minskat antal vita blodkroppar, viktuppgång	förhöjda leverfunktionstester SGOT (ASAT), SGPT (ALAT) och bilirubin		<i>förhöjt blodkreatin-fosfokinas</i>

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer		olycksfall, skrubbsår, frakturer	fallolyckor		

* Efter utsättning eller dossänkning av gabapentin vid korttids- eller långtidsbehandling har utsättningssymtom observerats. Utsättningssymtom kan uppstå kort efter utsättningen eller dossänkningen, vanligtvis inom 48 timmar (se avsnitt 4.4).

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

Hos patienter som genomgår hemodialys på grund av terminal njursvikt har myopati med förhöjda kreatinkinasvärden rapporterats.

Pediatrisk population

Luftvägsinfektioner, otitis media, kramper och bronkit rapporterades endast i kliniska studier på barn. Därutöver 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 till:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Gabapentindoser upp till 49 g har inte inneburit akut, livshotande intoxikation. Symtom vid överdosering är yrsel, dubbelseende, sluddrigt tal, dåsigheit, medvetandeförlust, letargi och mild diarré. Alla patienter återhämtade sig helt efter symtomatisk behandling. Minskad absorption av gabapentin vid högre doser kan begränsa upptaget av läkemedlet vid överdoseringstillfället och således minimera toxiciteten till följd av överdosering.

Överdoser av gabapentin, i synnerhet i kombination med andra CNS-dämpande läkemedel, kan resultera i koma.

Även om gabapentin, enligt tidigare erfarenhet, kan avlägsnas via hemodialys, är detta vanligen inte nödvändigt. Emellertid kan hemodialys vara indicerat hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion.

Peroral letal dos av gabapentin identifierades inte hos mus och råtta som fick doser upp till 8 000 mg/kg. Tecken på akut toxicitet hos djur var ataxi, ansträngd andning, ptos, hypoaktivitet eller upphetsning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Analgetika, Gabapentinoider, ATC-kod: N02BF01

Verkningsmekanism

Gabapentins exakta verkningsmekanism är inte känd.

Gabapentin passerar snabbt över till hjärnan och förhindrar anfall i ett antal djurmodeller för epilepsi. Gabapentin har inte affinitet till vare sig GABA_A- eller GABA_B-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 $\alpha_2\delta$ (alfa₂-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 hos barn 3–12 år med partiella anfall visades en numerisk men inte statistiskt signifikant skillnad i 50 % responderfrekvens till fördel för gabapentin jämfört med placebo. Ytterligare *post-hoc* analyser av svarsfrekvens per ålder visade ingen statistisk signifikant effekt av ålder, antingen som kontinuerlig eller dikotom variabel (åldersgrupp 3–5 och 6–12 år). Data från denna *post-hoc* analys är summerad i tabellen nedan.

Respons (≥ 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 var definierad som alla patienter vilka var randomiserade till studiemedicinering och som hade utvärderingsbara dagböcker för anfall under 28 dagar både vid baseline och under den dubbel-blinda fasen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter peroral administrering uppnås maximal plasmakoncentration av gabapentin inom 2–3 timmar. Gabapentins biotillgänglighet (fraktion av absorberad dos) tenderar att minska med ökad dos. Den absoluta biotillgängligheten hos en 300 mg kapsel är cirka 60 %. Samtidigt födointag, inkluderande fettrik mat, visar ingen kliniskt signifikant påverkan på gabapentins farmakokinetik.

Gabapentins farmakokinetik påverkas inte av upprepad administrering. Fastän plasmakoncentrationerna av gabapentin vanligen låg mellan 2 mikrog/ml och 20 mikrog/ml i kliniska studier, var dessa koncentrationer inte prediktiva för säkerhet och effekt. Parametrar över farmakokinetiken visas i tabell 3.

Tabell 3

ÖVERSIKT ÖVER GABAPENTINS GENOMSNITTLIGA FARMAKOKINETIKPARAMETRAR (%CV, VARIATIONSKOEFFICIENT) VID STEADY-STATE 8 TIMMAR EFTER ADMINISTRERING						
Farmakokinetisk parameter	300 mg (N = 7)		400 mg (N = 14)		800 mg (N = 14)	
	Medelvärde	%CV	Medelvärde	%CV	Medelvärde	%CV
$C_{\max}$ (mikrog/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) (mikrog•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 $C_{\max}$ $T_{1/2}$ = Eliminationshalveringstid AUC(0–8) = Ytan under plasmakoncentration/tid-kurvan vid steady-state från 0–8 timmar efter administreringen Ae% = Andel av dosen som utsöndras oförändrat i urin från 0–8 timmar efter administreringen NA = Ej tillgängligt (Not Available)						

Distribution

Gabapentin binds inte till plasmaproteiner och har en distributionsvolym på 57,7 liter. Hos patienter med epilepsi är koncentrationerna för gabapentin i cerebrospinalvätskan cirka 20 % av motsvarande dalvärdekoncentrationer i plasma vid steady-state. Gabapentin återfinns i bröstmjölken hos ammande kvinnor.

Metabolism

Inget tyder på att gabapentin metaboliseras hos människa. Gabapentin inducerar inte leverenzymen ("mixed function oxidases") som ansvarar för läkemedelsmetabolism.

Eliminering

Gabapentin utsöndras endast via njurarna, i oförändrad form. Eliminationshalveringstiden för gabapentin är inte dosberoende och är i genomsnitt 5–7 timmar.

Hos äldre patienter och patienter med nedsatt njurfunktion är gabapentins plasmaclearance reducerad. Gabapentins utsöndringshastighet, plasmaclearance och njurclearance är direkt proportionella mot kreatininclearance.

Gabapentin avlägsnas från plasma via hemodialys. Dosjustering rekommenderas hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion eller som genomgår hemodialys (se avsnitt 4.2).

Pediatrik population

Gabapentins farmakokinetik hos barn bedömdes hos 50 friska försökspersoner i åldrarna 1 månad till 12 år. I allmänhet liknar plasmakoncentrationen av gabapentin hos barn över 5 år den som ses hos vuxna vid doser som baseras på mg/kg. I en farmakokinetisk studie av 24 friska, pediatrika individer i åldrarna 1 till 48 månader observerades en ungefärlig 30 % lägre exponering (AUC), lägre $C_{\max}$ och högre clearance i förhållande till kroppsvikt, jämfört med tillgängliga rapporterade data för barn över 5 års ålder.

Linjäritet/icke-linjäritet

Gabapentins biotillgänglighet (fraktion av absorberad dos) minskar med ökande dos, vilket indikerar icke-linjäritet mot farmakokinetikparametrarna, inkluderande parametern för biotillgänglighet (F), t.ex. Ae%, CL/F, Vd/F. Eliminationsfarmakokinetiken (parametrar för farmakokinetik som inte omfattar F, som t.ex. CL_r och $T_{1/2}$), beskrivs bäst genom linjär farmakokinetik. Plasmakoncentrationerna av gabapentin vid steady-state kan förutsägas av data från engångsdosering.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Karcinogenes

Gabapentin gavs i två år till mus tillsammans med föda i doserna 200 mg, 600 mg och 2 000 mg/kg/dag samt till råttor i doserna 250 mg, 1 000 mg och 2 000 mg/kg/dag. En statistiskt signifikant ökning av antalet fall av acinärcellstumörer i pankreas observerades endast hos hanrättor efter de högsta doserna. De maximala plasmakoncentrationerna av läkemedlet i råttor vid doser på 2 000 mg/kg/dag är 10 gånger högre än plasmakoncentrationerna hos människa som fått 3 600 mg/dag. Acinärcellstumörerna i pankreas hos hanrättor är av låggradig malignitet. De påverkade inte överlevnaden, metastaserade inte och spreds inte till omgivande vävnader, utan liknade dem som sågs hos kontrollerna. Betydelsen av dessa acinärcellstumörer i pankreas hos hanrättor för den karcinogena risken för människa är inte klarlagd.

Mutagenes

Gabapentin har inte visat sig vara genotoxiskt. Det var inte mutagent *in vitro* i standardstudier av bakteriella celler eller däggdjursceller. Gabapentin orsakade inte strukturella kromosomavvikelser hos däggdjursceller *in vitro* eller *in vivo*, och orsakade inte mikrokärnbildning i benmärgen hos hamster.

Effekt på fertilitet

Inga negativa effekter på fertiliteten eller reproduktionen har iakttagits hos råttor vid doser upp till 2 000 mg/kg (cirka 5 gånger högre än den maximala dygnsdosen till människa, baserat på mg/m² kroppsytan).

Teratogenes

Gabapentin ökade inte antalet missbildningar jämfört med kontroller hos avkomman till mus, råttor eller kanin vid upp till 50, 30 respektive 25 gånger högre doser än den dygnsdosen på 3 600 mg till människa (4, 5 respektive 8 gånger den dygnsdosen till människa, baserat på mg/m²).

Gabapentin orsakade fördröjd benbildning i skalle, vertebra och i främre och bakre extremiteterna hos gnagare, vilket tydde på hämmad fostertillväxt. Dessa effekter uppkom när dräktiga möss fick perorala doser av 1 000 mg eller 3 000 mg/kg/dag under organogenesen och hos rättor som fick 2 000 mg/kg före och under parning och genom hela dräktigheten. Dessa doser är cirka 1–5 gånger högre än dosen 3 600 mg till människa, baserat på mg/m².

Ingen påverkan har observerats hos dräktiga möss som fick 500 mg/kg/dag (cirka halva dygnsdosen jämfört med människa, baserat på m²).

Ökad förekomst av hydrouretär och/eller hydronefros har iakttagits hos råttor som fått 2 000 mg/kg/dag i en fertilitets- och allmän reproduktionsstudie, 1 500 mg/kg/dag i en teratologistudie samt 500 mg, 1 000 mg och 2 000 mg/kg/dag i en perinatal och postnatal studie. Betydelsen av dessa fynd är inte känd, men de har associerats med fördröjd utveckling. Dessa doser är också cirka 1–5 gånger högre än dosen 3 600 mg till människa, baserat på mg/m².

I en teratologistudie på kanin sågs ökad förekomst av postimplantationsförlust hos dräktiga kaniner som gavs 60 mg, 300 mg och 1 500 mg/kg/dag vid organogenes. Dessa doser var cirka 0,3 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

Tablettkärna:

Cellulosa, mikrokristallin

Kopovidon

Majsstärkelse

Krospovidon

Magnesiumstearat

Filmdragering:

Talk

Hydroxipropylcellulosa

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Blisterförpackning: 3 år.

HDPE-burk: 2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PA/Al/PVC/aluminium-blisterförpackning: 20, 30, 50, 60, 90, 100, 200 och 500 tabletter.

HDPE-burk med PP-förslutning och torkmedel av kiselgel: 20 och 500 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

600 mg: 54958

800 mg: 54959

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2017-06-19

Datum för den senaste förnyelsen: 2022-05-29

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-06-04