

SPC fastställd av Läkemedelsverket för parallellimporterat läkemedel i
avsaknad av svensk SPC för direktimporterad produkt. SPCn är baserad på
översättning till svenska av SPCn godkänd i exportlandet Danmark.

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Gabapentin Pfizer 300 mg hårda kapslar
Gabapentin Pfizer 400 mg hårda kapslar

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje 300 mg hård kapsel innehåller 300 mg gabapentin.

Varje 400 mg hård kapsel innehåller 400 mg gabapentin.

Hjälpämnen:

Varje 300 mg hård kapsel innehåller 41 mg laktos (som monohydrat).

Varje 400 mg hård kapsel innehåller 54 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Hårda kapslar

300 mg hård kapsel

Vit till benvitt pulver i storlek 1 (19,4 mm lång med en diameter för kapselunderdel/lock på 6,63 mm/6,91 mm), hård gelatinkapsel med gul underdel och lock. Kapseln är märkt med "G" och "5027" med blå tryckfärg.

400 mg hård kapsel

Vit till benvitt pulver i storlek 0 (21,7 mm lång med en diameter för kapselunderdel/lock på 7,34 mm/7,64 mm), hård gelatinkapsel med orange underdel och lock. Kapseln är märkt med "G" och "5028" med blå tryckfärg.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Epilepsi

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

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Peroral användning.

Gabapentin kan intas oberoende av föda och ska sväljas hela tillsammans med tillräckligt med vätska (t ex ett glas vatten).

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 900-3600 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 3600 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 1800 mg/dag krävs minst en vecka, för att uppnå 2400 mg/dag totalt två veckor och för att uppnå 3600 mg/dag totalt tre veckor. Doser upp till 4800 mg/dag har tolererats väl i öppna långtidsstudier. Den totala dygnsdosen ska fördelas på tre dostillfällen, 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 och 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 och dag. Doser upp till 50 mg/kg och dag har tolererats väl i en klinisk långtidsstudie. Den totala dagliga dosen ska fördelas på tre dostillfällen, 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 3600 mg/dag. Långsammare upptitrering av gabapentin kan vara lämpligt för vissa patienter. För att uppnå en dos av 1800 mg/dag krävs minst en vecka, för att uppnå 2400 mg/dag totalt två veckor och för att uppnå 3600 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, dvs. låg kroppsvikt, efter organtransplantation etc., bör dosen titreras långsammare, antingen genom svagare styrkor eller genom längre intervaller mellan dosökningarna.

Äldre patienter (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.

Patienter med 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	900-3600
50-79	600-1800
30-49	300-900
15-29	150 ^b -600
<15 ^c	150 ^b -300

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

^b 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.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne.

4.4 Varningar och försiktighet

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 och tillgängliga data utesluter inte en eventuell ökad risk för gabapentin.

Därför ska patienter övervakas för tecken på suicidtankar och självmordsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) bör rådask till att uppsöka medicinsk rådgivning om tecken på suicidtankar och självmordsbeteende uppstår.

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

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 samtidigt, 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.

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.

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.

Läkemedelsutlöst utslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)

Allvarliga, livshotande systemiska överkänslighetsreaktioner såsom läkemedelsutlöst utslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) har rapporterats hos patienter som tagit antiepileptiska läkemedel inklusive gabapentin (se avsnitt 4.8).

Det är viktigt att notera att tidiga tecken på överkänslighet, såsom feber eller lymfadenopati, kan förekomma även om utslagen inte är uppenbara. Om sådana tecken eller symptom förekommer skall patienten bedömas omedelbart. Gabapentin bör avbrytas om en alternativ etiologi för tecknen eller symptomen inte kan fastställas.

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.

Gabapentin Pfizer hårda kapslar innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist, eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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. Patienterna ska därför monitoreras noggrant vad avser tecken på CNS-depression, såsom somnolens, och gabapentin- eller morfindosen 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 Graviditet och amning

Risker relaterade till epilepsi och antiepileptika i allmänhet

Risken för medfödda defekter ökar med en faktor 2-3 hos barn till mammor som behandlas med antiepileptika. De oftast rapporterade defekterna är kluven läpp, kardiovaskulära missbildningar och neuralrörsdefekter. Behandling med flera antiepileptika kan associeras med en större risk för kongenitala missbildningar än monoterapi. Det är därför viktigt att monoterapi ges i så stor utsträckning som möjligt. Diskussion tillsammans med en specialist bör erbjudas kvinnor som önskar bli gravida eller som är i fertil ålder, och behovet av antiepileptikabehandling ska ses över när en kvinna planerar graviditet. Antiepileptikabehandling ska inte avbrytas plötsligt, eftersom detta kan

resultera i genombrottsanfall och leda till allvarliga konsekvenser för både mamman och barnet. Försenad utveckling har i sällsynta fall iakttagits hos barn till mammor med epilepsi. Det är inte möjligt att avgöra om förseningen i utveckling orsakats av genetiska eller sociala faktorer, av moderns epilepsi eller av antiepileptikabehandlingen.

Risker relaterade till gabapentin

Adekvata data saknas från behandling av gravida kvinnor med gabapentin.

Djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är inte känd. Gabapentin ska inte användas vid graviditet, såvida inte den potentiella nyttan för modern klart överväger den potentiella risken för fostret.

Ingen definitiv slutsats kan dras huruvida gabapentin kan förknippas med en ökad risk för kongenitala missbildningar när det tas under graviditet, beroende på själva epilepsin samt kombinationsbehandling med andra antiepileptika vid varje rapporterad graviditet.

Gabapentin utsöndras i modersmjölk. Eftersom effekten på det ammade barnet är okänd, ska försiktighet iakttagas när gabapentin ges till ammande kvinnor. Gabapentin ska ges till ammande kvinnor endast om nyttan klart överväger riskerna.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Gabapentin kan ha mindre eller måttlig påverkan 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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), 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.

Infektioner och infestationer

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

Blodet och lymfsystemet

Vanliga:	leukocytopeni.
Ingen känd frekvens:	<i>trombocytopeni.</i>

Immunsystemet

Mindre vanliga:	allergiska reaktioner (t.ex. urtikaria).
-----------------	--

Ingen känd frekvens: *överkänslighetsyndrom, en systemisk reaktion med varierande uttryck som kan inkludera feber, utslag, hepatit, lymfadenopati, eosinofili och ibland andra tecken och symtom.*

Metabolism och nutrition

Vanliga: anorexi, ökad aptit.

Psykiska störningar

Vanliga: fientlighet, förvirring och emotionell labilitet, depression, oro, nervositet, onormala tankar.

Ingen känd frekvens: *hallucinationer.*

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: somnolens, yrsel, ataxi.

Vanliga: kramper, hyperkinesi, dysartri, amnesi, tremor, insomni, huvudvärk, förmimmelser som t.ex. parestesi, hypestesi, onormal koordination förmåga, nystagmus, ökade/minskade eller frånvaro av reflexer.

Mindre vanliga: hypokinesi

Ingen känd frekvens: *andra rörelserubbningar (t.ex. koreoatetos, dyskinesi, dystoni).*

Ögon

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

Öron och balansorgan

Vanliga: vertigo.

Ingen känd frekvens: *tinnitus.*

Hjärtat

Mindre vanliga: hjärklappning.

Blodkärl

Vanliga: hypertoni, vasodilatation.

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Vanliga: dyspné, bronkit, faryngit, hosta, rinit

Mag-tarmkanalen

Vanliga: kräkningar, illamående, dentala avvikelser, gingivit, diarré, buksmärta, dyspepsi, förstoppning, mun- eller halstorrhet, flatulens.

Ingen känd frekvens: *pankreatit.*

Lever och gallvägar

Ingen känd frekvens: *hepatit, gulsot*

Hud och subkutan vävnad

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

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

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*

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: utmattning, feber
 Vanliga: perifert ödem, gångrubbning, asteni, smärta, sjukdomskänsla, influensasyntom
 Mindre vanliga: generaliserat ödem
 Ingen känd frekvens: *utsättningsreaktioner (oftast oro, insomni, illamående, smärta, svettningar), 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: *fluktuerande blodglukosvärden hos patienter med diabetes, förhöjt blodkreatinfosfokinas*

Skador och förgiftningar

Vanliga: olycksfall, skrubbsår, frakturer

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.

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.

4.9 Överdoser

Gabapentindoser upp till 49 g har inte inneburit akut, livshotande intoxikation. Symptom vid överdosering är yrsel, dubbelseende, sluddrigt tal, dåsighet, 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: Övriga antiepileptika, ATC-kod: N03AX12

Gabapentins exakta verkningsmekanism är inte känd.

Gabapentin visar strukturell likhet med neurotransmittorn GABA (gamma-aminosmörtsyra), men verkningsmekanismen skiljer sig ifrån andra substanser som påverkar GABA-synapsen, inklusive valproat, barbiturater, bensodiazepiner, GABA-transaminashämmare, GABA-upptagshämmare, GABA-agonister och GABA-prodrugs. Studier *in vitro* med radioaktivt märkt gabapentin på hjärnvävnad från råtta, inklusive neocortex och hippocampus, har visat ett nytt peptidbindningsställe som kan ha samband med den antiepileptiska och analgetiska effekten hos gabapentin och dess strukturerivat. Bindningsstället för gabapentin har identifierats som subenheten α_2 -delta hos spänningsstyrda kalciumkanaler.

Gabapentin i relevanta kliniska koncentrationer binds ej till andra vanliga receptorer för läkemedelssubstanser eller neurotransmittorer i hjärnan, såsom GABA_A-, GABA_B-, bensodiazepin-, glutamat-, glycin- eller N-metyl-D-aspartat(NMDA)-receptorer.

Gabapentin interagerar ej med natriumkanaler *in vitro* och skiljer sig därmed från fenytoin och karbamazepin. Gabapentin minskar delvis svaren på glutamatagonisten NMDA i vissa testsystem *in vitro*, men endast vid högre koncentrationer än 100 μ M, vilka inte uppnås *in vivo*. Gabapentin orsakar en något minskad frisättning av monoaminoneurotransmittorer *in vitro*. I studier på råtta ökar gabapentin metabolismen av GABA i flera delar av hjärnan, på likartat sätt som valproatnatrium, men i andra delar av hjärnan. Betydelsen av dessa olika funktioner hos gabapentin för den antiepileptiska effekten kvarstår att fastställa. I djurstudier passerar gabapentin snabbt över till hjärnan och förhindrar anfall efter maximal elchock, kemiska kramppframkallande medel, såsom hämmare av GABA-syntesen, samt vid genetiska modeller av anfall.

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 ($\geq$ 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 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 uppgifter

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 upprepade administrering. Fastän plasmakoncentrationerna av gabapentin vanligen låg mellan 2 µg/ml och 20 µg/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} (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} = 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 leverenzymerna ("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).

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. CLr 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 och dag samt till råttor i doserna 250 mg, 1 000 mg och 2 000 mg/kg och 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 dagliga dosen till människa, baserat på mg/m² kroppsyta).

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 råttor som fick 500 mg, 1 000 mg eller 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 och 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 vid doser på 60 mg, 300 mg och 1 500 mg/kg/dag vid organogenes. Dessa doser var cirka 1/4 till 8 gånger högre än dygnsdosen 3 600 mg till människa, baserat på mg/m².

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapsel, hård

Varje hård kapsel innehåller följande hjälpämnen: laktosmonohydrat, majsstärkelse och talk.

Kapselhölje: gelatin, renat vatten och natriumlaurylsulfat.

Hårda kapslar 300 mg innehåller färgämnen E171 (titandioxid) och E172 (gul järnoxid) och hårda kapslar 400 mg innehåller färgämnen E171 (titandioxid) och E172 (röd och gul järnoxid).

Tryckfärgen som används på alla hårda kapslar innehåller shellack, E171 (titandioxid) och E132 (indigokarmin).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVDC/aluminiumfolie blisterförpackning.

Tillhandahålls i förpackningar om 100 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7 TILLSTÅND ATT SÄLJA PARALLELLIMPORTERAT LÄKEMEDEL I SVERIGE/ INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I DANMARK

Tillstånd att sälja parallellimporterat läkemedel i Sverige: Ebb Medical, Box 114, 371
22 Karlskrona

Innehavare av godkännande för försäljning i Danmark: Pfizer ApS, 2750 Ballerup,
Danmark.

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

För parallellimporten i Sverige:

300mg: 49191

400 mg:49192

För produkten i Danmark:

300 mg: 46893

400 mg: 46894

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2013-12-04

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

För parallellimporten i Sverige:

2013-12-04

För produkten i Danmark:

2013-08-05