

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Shaktatin 50 mg/ml oral lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml oral lösning innehåller 50 mg gabapentin.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje ml oral lösning innehåller 1,2 mg metylparahydroxibensoat (E218), 0,12 mg etylparahydroxibensoat (E214) och 17,2 mg propylenglykol (E1520).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Oral lösning

Klar, färglös lösning

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Epilepsi

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

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

Behandling av perifer neuropatisk smärta

Gabapentin 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 i detta avsnitt.

Tabell 1: DOSERINGSSCHEMA – UPPTITRERING VID BEHANDLINGSSTART		
Dag 1	Dag 2	Dag 3
300 mg (6 ml) en gång dagligen	300 mg (6 ml) två gånger dagligen	300 mg (6 ml) tre gånger dagligen

Utsättning av gabapentin

I enlighet med nuvarande klinisk praxis rekommenderas att om gabapentin måste sättas ut bör detta ske 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 (18 ml-72 ml). Vid behandlingsstart kan dosen titreras upp enligt Tabell 1 eller så kan 300 mg (6 ml) ges tre gånger om dagen på Dag 1. Därefter kan dosen ökas i steg om 300 mg/dag (6 ml) varannan till var tredje dag upp till en dos på högst 3 600 mg/dag (72 ml), med hänsyn till den enskilda patientens svar och tolerans. Långsammare upptitrering av gabapentindosen kan vara lämpligt för vissa patienter. För att uppnå en dos på 1 800 mg/dag (36 ml) krävs minst en vecka, för att uppnå 2 400 mg/dag (48 ml) totalt två veckor och för att uppnå 3 600 mg/dag (72 ml) totalt tre veckor. Doser upp till 4 800 mg/dag (96 ml) har tolererats väl i öppna kliniska 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 bör 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 det längsta tidsintervallet 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.

Barn under 6 år

Shaktatin rekommenderas inte till barn under 6 år.

Perifer neuropatisk smärta

Vuxna:

Behandlingen kan startas genom upptitrering av dosen enligt Tabell 1. Alternativt kan startdosen vara 900 mg/dag (18 ml) 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 (6 ml) varannan till var tredje dag upp till en högsta dos på 3 600 mg/dag (72 ml). Långsammare upptitrering av gabapentindosen kan vara lämpligt för vissa patienter. För att uppnå en dos på 1 800 mg/dag (36 ml) krävs minst en vecka, för att uppnå 2 400 mg/dag (48 ml) totalt två veckor och för att uppnå 3 600 mg/dag (72 ml) 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 osv., bör dosen titreras långsammare, antingen genom lägre dos eller genom längre intervaller mellan dosökningarna.

Läkare bör iaktta försiktighet vid förskrivning av höga doser av gabapentin till yngre ungdomar eller vuxna med låg kroppsvikt (36-50 kg) eftersom nivån av propylenglykol kan överstiga WHO:s rekommenderade gräns för dagligt intag hos dessa patienter.

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.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Dosjustering rekommenderas för patienter med nedsatt njurfunktion enligt Tabell 2 och/eller för dem som genomgår hemodialys.

Tabell 2: DOSERING AV GABAPENTIN TILL VUXNA, BASERAT PÅ NJURFUNKTION	
Kreatininclearance (ml/minut)	Total dygnsdos ^a (mg/dag)
≥ 80	900-3 600 (18 ml-72 ml)
50-79	600-1 800 (12 ml-36 ml)
30-49	300-900 (6 ml-18 ml)
15-29	150-600 (3 ml-12 ml)
< 15 ^b	150-300 (3 ml-6 ml)

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

^b För patienter med kreatininclearance < 15 ml/minut ska 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 patienter med anuri som genomgår hemodialys, och som aldrig har fått gabapentin, rekommenderas en laddningsdos på 300-400 mg (6 ml-8 ml), följt av 200-300 mg (4 ml-6 ml) 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 på 200-300 mg (4 ml-6 ml) efter varje 4-timmarsbehandling med hemodialys.

Administreringssätt

För oral användning.

Gabapentin kan intas med eller utan föda.

Lämplig för administrering via nasogastrisk (NG) sond eller perkutan endoskopisk gastrostomi (PEG-sond). Se avsnitt 6.6 för ytterligare information.

För doser som inte är praktiskt genomförbara med detta läkemedel finns andra läkemedelsformer och läkemedel tillgängliga.

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

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 ska därför övervakas för tecken på suicidtankar och självmordsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) ska rådask till att uppsöka medicinsk rådgivning om tecken på suicidtankar eller självmordsbeteende uppstår. 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 utsättning av gabapentin övervägas (se avsnitt 4.8).

Krampanfall

Även om inget tyder på uppkomst av rebound-anfall vid behandling med gabapentin, kan abrupt utsättning 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 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 centrala nervsystemet (CNS), såsom somnolens, sederig och andningsdepression. Gabapentinkoncentrationen kan öka hos patienter som får samtidig behandling med morfin. Gabapentindosen eller CNS-depressiva läkemedel dosen, inklusive opioiddosen, 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 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.

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.

Äldre (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

Effekterna av långtidsbehandling (mer än 36 veckor) med gabapentin avseende inlärning, intelligens och utveckling hos barn och ungdomar har inte studerats tillräckligt. Nyttan med långtidsbehandling 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 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 ett 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.

Hjälpämnesvarning

Metylparahydroxibensoat (E218) och etylparahydroxibensoat (E214): Kan ge allergisk reaktion (eventuellt fördröjd).

Propylenglykol (E1520): Detta läkemedel innehåller 17,2 mg/ml propylenglykol. Samtidig användning av andra substrat för enzymet alkoholdehydrogenas så som etanol kan inducera allvarliga biverkningar hos nyfödda.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos (300 mg gabapentin), d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Det finns spontana och litteraturbaserade fallrapporter om andningsdepression, sederig och dödsfall associerat med användning av gabapentin och CNS-depressiva läkemedel, inklusive opioider. I några av dessa rapporter ansåg författarna kombinationen av gabapentin och opioider vara ett uttalat problem, i synnerhet hos sköra patienter, äldre patienter hos patienter med allvarlig 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, sederig 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 lika för friska personer och patienter med epilepsi som får dessa antiepileptiska medel.

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

Samtidig administrering 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 inte av probenecid.

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Risker relaterade till epilepsi och antiepileptika i allmänhet

Specialistrådgivning avseende den eventuella risken för ett foster, vilken kan orsakas av både anfall och antiepileptisk behandling, bör ges till fertila kvinnor, och särskilt till kvinnor som planerar att bli gravida eller kvinnor som är gravida. 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 modern och barnet. Om möjligt är monoterapi alltid att föredra eftersom behandling med flera antiepileptika kan vara förknippad med en högre risk för medfödda 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.

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 neonatalt abstinenssyndrom. Nyfödda ska övervakas noggrant.

Amning

Gabapentin utsöndras i bröstmjolk. Eftersom effekten på det ammade spädbarnet är okänd, ska försiktighet iakttas när gabapentin ges till ammande kvinnor. Gabapentin ska ges till ammande kvinnor endast om nytan klart överväger riskerna.

Fertilitet

Ingen effekt på fertiliteten har observerats i djurstudier (se avsnitt 5.3).
Det finns inga data om gabapentins effekt på fertiliteten hos människa.

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.

Organsystem	Biverkningar
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	<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	hyperglykemi (ses oftast hos patienter med diabetes)
Sällsynta	hypoglykemi (ses oftast hos patienter med diabetes)
Ingen känd frekvens	hyponatremi

Psykiatriska tillstånd

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

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga	somnolens, yrsel, ataxi
Vanliga	kramper, hyperkinesi, dysartri, amnesi, tremor, insomni, huvudvärk, förmimmelser som t.ex. parestesi, hypostesi, 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	<i>Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, läkemedelsutlöst utslag med eosinofili och systemiska symtom (se avsnitt 4.4), erythema multiforme, angioödem, alopeci</i>
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga	artralgi, myalgi, ryggsmärta, ryckningar
Ingen känd frekvens	<i>rabdomyolys, myoklonus, Försämring av myasthenia gravis</i>
Njurar och urinvägar	
Ingen känd frekvens	<i>akut njursvikt, inkontinens</i>
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Vanliga	impotens
Ingen känd frekvens	<i>brösthypertrofi, gynekomasti, sexuell dysfunktion (inklusive förändrad libido, ejakulationsrubbningar och anorgasmi)</i>
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	<i>utsättningsreaktioner*, bröstsmärta. Plötsliga, oförklarliga dödsfall har rapporterats, där eventuellt orsakssamband med gabapentinbehandling inte har fastställts.</i>
Undersökningar och provtagningar	
Vanliga	minskat antal vita blodkroppar, viktuppgång
Mindre vanliga	förhöjda leverfunktionstester SGOT (ASAT), SGPT (ALAT) och bilirubin
Ingen känd frekvens	<i>förhöjt blodkreatinfosfokinas</i>
Skador och förgiftningar	
Vanliga	olycksfall, frakturer, skrapor
Mindre vanliga	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 på 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.

Rapportering av 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

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Gabapentindoser upp till 49 g har inte inneburit akut, livshotande intoxikation. Symtom vid överdosering inkluderar yrsel, dubbelseende, sluddrigt tal, dåsighet, medvetandeförlust, letargi och mild diarré. Alla patienter återhämtade sig helt efter symptomatisk 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, särskilt i kombination med andra CNS-depressiva läkemedel, kan resultera i koma.

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

Oral letal dos av gabapentin identifierades inte hos mus och råttor 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 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 hos barn 3-12 år med partiella anfall visades en numerisk men inte statistiskt signifikant skillnad i 50 % svarsfrekvens till fördel för gabapentingruppen jämfört med placebo. Ytterligare post-hoc analyser av svarsfrekvens per ålder visade ingen statistisk signifikant effekt av ålder, vare sig som kontinuerlig eller som dikotom variabel (åldersgrupp 3-5 och 6-12 år).

Data från denna ytterligare 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 dubbelblinda fasen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering observeras maximala plasmakoncentrationer 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. Även om 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) vid steady-state åtta 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

Distribution

Gabapentin binds inte till plasmaproteiner och har en distributionsvolym på upp till 57,7 liter. Hos patienter med epilepsi är koncentrationerna för gabapentin i cerebrospinalvätska (CSF) 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. Eliminationshalveringstid för gabapentin är inte dosberoende och är i genomsnitt 5-7 timmar.

Hos äldre patienter och hos 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 nedsatt njurfunktion eller som genomgår hemodialys (se avsnitt 4.2).

Gabapentins farmakokinetik hos barn bedömdes hos 50 friska barn 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 på 24 friska pediatrika individer i åldrarna 1 till 48 månader observerades en ungefär 30 % lägre exponering (AUC), lägre C_{max} och högre clearance i förhållande till kroppsvikt, jämfört med tillgängliga rapporterade data för barn över 5 år.

Linjäritet/icke-linjäritet

Gabapentins biotillgänglighet (fraktion av absorberad dos) minskar med ökande dos, vilket indikerar icke-linjäritet mot farmakokinetikparametrarna, inkluderande biotillgänglighetsparametern (F), t.ex. $Ae\%$, CL/F , Vd/F . Eliminationsfarmakokinetiken (farmakokinetikparametrar som inte omfattar F, såsom CL_r 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 mus i doserna 200, 600 och 2 000 mg/kg/dag samt till råttor i doserna 250, 1 000 och 2 000 mg/kg/dag i två år. 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 överlevnadstiden, 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 visade ingen genotoxisk potential. Det var inte mutagen *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 fertilitet eller reproduktion har observerats hos råttor vid doser upp till 2 000 mg/kg (cirka fem gånger den maximala dygnsdosen till människa, baserat på mg/m² kroppsyta).

Teratogenes

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

Gabapentin orsakade fördröjd benbildning i skalle, vertebra och i framben och bakben hos gnagare, vilket tydde på hämmad fostertillväxt. 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 genom hela dräktigheten. Dessa doser är cirka 1-5 gånger högre än dosen 3 600 mg till människa, baserat på mg/m².

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

Ökad förekomst av hydrouretär och/eller hydronefros observerades hos råttor som fick 2 000 mg/kg/dag i en fertilitets- och allmän reproduktionsstudie, 1 500 mg/kg/dag i en teratologistudie samt 500, 1 000 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 postimplantationsfosterförlust hos dräktiga kaniner som fick 60, 300 och 1 500 mg/kg/dag under organogenesen. Dessa doser är 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

Acesulfamkalium (E950)
Sackarinnatrium (E954)
Propylenglykol (E1520)
Metylparahydroxibensoat (E218)
Etylparahydroxibensoat (E214)
Karmellosnatrium (E466)
Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

1 år.

Kassera 30 dagar efter första öppnandet.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Flaska: Ph. Eur. typ III bärnstensfärgad glas.

Förslutning: säkerhetsförseglad, barnskyddande vitt plastlock med insida av polypropen, utsida av polyeten och insats av expanderad polyeten (EPE).

Doseringsanordning: 10 ml oral doseringsspruta av polypropen (PP) försedd med 0,5 ml-skala och en sprutadapter av högdensitetspolyeten (HDPE).

Förpackningsstorlek: 1 x 150 ml.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Använd inte detta läkemedel om lösningen visar tecken på missfärgning eller andra synliga tecken på försämring. Rådfråga apotekspersonal.

Instruktioner för administrering via nasogastrisk sond (NG-sond) eller perkutan endoskopisk gastrostomi (PEG-sond).

Shaktatin 50 mg/ml oral lösning kan användas med följande typer av NG- och PEG-sonder:

Material	Ytter diameter (French Units)	Inre diameter (mm)	Maximal längd (cm)	Rekommenderad spolningsvolym
Silikon	6	1,0 mm	125 cm för alla	15 ml
	8	1,5 mm		
	10	2,0 mm		
PVC	8	1,5 mm	120 cm	15 ml
	12	2,0 mm	92 cm	
	18	4,0 mm	100 cm	
Polyuretan	8	1,5 mm	100 cm för alla	15 ml
	12	2,6 mm		
	18	4,0 mm		

Se till att den enterala näringssonden är fri från hinder innan du administrerar läkemedlet.

1. Spola den enterala sonden med vatten och använd den minsta spolningsvolymen på 15 ml för alla storlekar.
2. Administrera den erforderliga dosen av Shaktatin 50 mg/ml oral lösning med hjälp av en lämplig doseringsanordning. Den orala doseringssprutan som medföljer i förpackningen är enbart avsedd för patienter som kan svälja läkemedlet. Hälso- och sjukvårdspersonal ska använda annan lämplig anordning.
3. Spola den enterala sonden igen med vatten och använd den minsta spolningsvolymen som krävs.

Detta läkemedel ska **enbart** administreras via NG- eller PEG-sonder av silikon, PVC eller polyuretan.

Hälso- och sjukvårdspersonal bör vara medveten om att användning av luftspolningsprocedur medför en risk för underdosering (upp till 50 %). Det rekommenderas därför att endast vattenspolning används.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2care4 Generics ApS
Stenhuggervej 12
6710 Esbjerg V
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

65554

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2025-03-18

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-01-17