

13. december 2019

PRODUKTRESUMÉ

for

Gabapentin ”Pfizer”, hårde kapsler

0. D.SP.NR.
27251

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Gabapentin ”Pfizer”

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
1 hård kapsel indeholder 100 mg, 300 mg eller 400 mg gabapentin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver 100 mg hård kapsel indeholder 13 mg lactose per kapsel.

Hver 300 mg hård kapsel indeholder 41 mg lactose per kapsel.

Hver 400 mg hård kapsel indeholder 54 mg lactose per kapsel.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Hårde kapsler.

100 mg hård kapsel

Hvidt til råhvidt pulver i en størrelse 3 (15,9 mm lang med en diameter for kapsleunderdel/låg på 5,57 mm/5,82 mm), hård gelatinekapsel med hvid underdel og låg. Kapslen er mærket med G og 5026 med blå trykkeblæk.

300 mg hård kapsel

Hvidt til råhvidt pulver i en størrelse 1 (19,4 mm lang med en diameter for kapsleunderdel/låg på 6,63 mm/6,91 mm), hård gelatine kapsel med gul underdel og låg. Kapslen er mærket med G og 5027 med blå trykkeblæk.

400 mg hård kapsel

Hvidt til råhvidt pulver i en størrelse 0 (21,7 mm lang med en diameter for kapsleunderdel/låg på 7,34 mm/7,64 mm), hård gelatine kapsel med orange underdel og låg. Kapslen er mærket med G og 5028 med blå trykkeblæk.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Epilepsi

Gabapentin "Pfizer" er indiceret som supplerende behandling af partiel epilepsi, med eller uden sekundære, generaliserede anfald hos voksne og børn på 6 år og derover (se pkt. 5.1).

Gabapentin "Pfizer" er som monoterapi indiceret til behandling af partiel epilepsi, med eller uden sekundære, generaliserede anfald hos voksne og unge på 12 år og derover.

Behandling af perifere neuropatiske smerter

Gabapentin "Pfizer" er indiceret til behandling af perifere neuropatiske smerter, som fx smertefuld diabetisk neuropati og postherpetisk neuralgi hos voksne.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Initiering af behandling for alle indikationer er anført i nedenstående behandlingsplan (tabel 1). Denne behandlingsplan anbefales for voksne og unge på 12 år og derover.

Doseringsvejledning for børn under 12 år er anført i særskilt underafsnit senere i pkt. 4.2.

Tabel 1		
DOSERINGSPLAN – INITIALTITRERING		
Dag 1	Dag 2	Dag 3
300 mg 1 gang daglig	300 mg 2 gange daglig	300 mg 3 gange daglig

Seponering af gabapentin

Hvis det er nødvendigt at seponere gabapentin, anbefales det, i overensstemmelse med gældende klinisk praksis, at det sker gradvist over mindst 1 uge, uafhængigt af indikationen.

Epilepsi

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

Voksne og unge

I kliniske forsøg er det effektive dosisinterval 900-3600 mg/dag. Behandlingen indledes med dosistitrering, som anført i tabel 1, eller en initialdosis på 300 mg 3 gange daglig på dag 1. På baggrund af patientens respons og tolerans, kan dosis derefter øges med en dosistilvækst på 300 mg daglig hver 2.-3. dag op til maksimalt 3600 mg daglig. Hos nogle patienter kan det være nødvendigt med en langsommere titrering af gabapentindosis. Det tager mindst 1 uge at nå en dosis på 1800 mg daglig, 2 uger at nå en dosis på 2400 mg daglig, og i alt 3 uger at nå en dosis på 3600 mg daglig. Doser på op til 4800 mg daglig var tolererede i åbne langtidsforsøg. Den totale daglige dosis bør fordeles på 3 enkeltdoser. For at undgå gennembrudsanfald bør der ikke gå mere end 12 timer mellem doserne.

Børn på 6 år og derover

Initialdosis er 10-15 mg/kg daglig, og den effektive dosis opnås ved dosistitrering over en periode på ca. 3 dage. Den effektive dosis af gabapentin hos børn på 6 år og derover er 25-35 mg/kg daglig. Doser på op til 50 mg/kg daglig var veltålt i et åbent langtidsforsøg. Den totale daglige dosis bør fordeles på 3 enkeltdoser, og der bør ikke gå mere end 12 timer mellem doserne.

Det er ikke nødvendigt at monitorere plasmaniveauerne for at fastsætte den optimale gabapentinbehandling. Derudover kan gabapentin anvendes sammen med andre antiepileptika uden at plasmaniveauet af gabapentin eller serumkoncentrationen af andre antiepileptika forandres.

Perifere neuropatiske smerter

Voksne

Behandlingen indledes med dosistitrering, som anført i tabel 1. Alternativt anbefales en initialdosis på 900 mg daglig fordelt på 3 lige store doser. På baggrund af patientens respons og tolerans, kan dosis derefter øges med en dosistilvækst på 300 mg daglig hver 2.-3. dag op til maksimalt 3600 mg daglig. Hos nogle patienter kan det være nødvendigt med en langsommere titrering af gabapentindosis. Det tager mindst 1 uge at nå en dosis på 1800 mg daglig, 2 uger at nå en dosis på 2400 mg daglig, og i alt 3 uger at nå en dosis på 3600 mg daglig.

Behandling af perifere neuropatiske smerter, som f.eks. smertefuld diabetisk neuropati og postherpetisk neuralgi, er ikke undersøgt i behandlingsperioder længere end 5 måneder i kliniske forsøg. Hvis en patient kræver en længere behandling end 5 måneder for behandling af perifere neuropatiske smerter, bør den behandlende læge vurdere patientens kliniske status og fastsætte behovet for yderligere behandling.

Vejledning for alle indikationer

Hos patienter med generelt dårlig helbredstilstand, f.eks. med lav legemsvægt, efter organtransplantation eller lignende, bør dosistitrering ske langsommere enten ved at anvende en lavere styrke eller længere interval mellem dosisstigningerne.

Ældre (over 65 år)

Dosisreduktion hos ældre kan være nødvendig på grund af nedsat nyrefunktion (se tabel 2). Søvnighed, perifere ødemer og asteni kan forekomme hyppigere hos ældre patienter.

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering anbefales hos patienter med nedsat nyrefunktion, og/eller patienter, som er i hæmodialysebehandling. Dette er beskrevet i tabel 2. Gabapentin 100 mg kapsler kan anvendes hos patienter med nyreinsufficiens for at kunne følge dosisanbefalingerne.

Tabel 2	
DOSERING AF GABAPENTIN HOS VOKSNE BASERET PÅ NYREFUNKTIONEN	
Kreatininclearance (ml/min)	Total daglig dosis ^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 totale daglige dosis bør fordeles på 3 doser. Nedsat dosis anbefales hos patienter med nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 79 ml/min).

^b Den daglige dosis på 150 mg gives som 300 mg hver 2. dag.

^c Hos patienter med kreatininclearance <15 ml/min, bør den daglige dosis nedsættes i forhold til kreatininclearance (f.eks. bør patienter med kreatininclearance på 7,5 ml/min have halv så stor daglig dosis, som patienter med kreatininclearance på 15 ml/min).

Patienter i hæmodialysebehandling

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

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

Administration

Oral anvendelse.

Gabapentin kan indtages med eller uden føde, og skal synkes hele med tilstrækkeligt med væske (f.eks. 1 glas vand).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Lægemiddelfremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)

Der er set alvorlige, livstruende systemiske overfølsomhedsreaktioner såsom lægemiddelfremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) hos patienter der bruger antiepileptika, herunder gabapentin (se pkt. 4.8).

Det er vigtigt at bemærke at tidlige manifestationer af overfølsomhed, som feber eller lymfadenopati kan forekomme, selvom der ikke er synligt udslæt. Hvis disse tegn eller symptomer forekommer, skal patienten omgående vurderes. Gabapentin bør seponeres, hvis en alternativ ætiologi for tegn og symptomer ikke kan fastslås.

Anafylaksi

Gabapentin kan medføre anafylaksi. De rapporterede tilfælde omfattede symptomer som vejrtrækningsbesvær, opsvulmede læber, hals og tunge samt hypotension, som kræver akut lægebehandling. Patienter bør instrueres i at seponere gabapentin og straks søge læge, hvis de får symptomer på anafylaksi (se pkt. 4.8).

Selvmodstanker og -adfærd

Selvmodstanker og -adfærd er rapporteret hos patienter i behandling med antiepileptika ved flere forskellige indikationer. En metaanalyse af randomiserede, placebokontrollerede forsøg med antiepileptika har også vist en let forøget risiko for selvmodstanker og -adfærd.

Mekanismen bag denne risiko er ikke kendt, og de tilgængelige data udelukker ikke muligheden for en forøget risiko i forbindelse med gabapentin.

Derfor bør patienterne overvåges for, om de får tegn på selvmodstanker og -adfærd, og passende behandling bør overvejes. Patienter (og plejepersonale) bør tilrådes straks at søge læge, hvis der opstår tegn på selvmodstanker og -adfærd.

Akut pancreatitis

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

Anfald

Skønt der ikke er evidens for rebound-anfald med gabapentin, kan pludselig ophør af antiepileptika-behandling hos patienter med epilepsi føre til status epilepticus (se pkt. 4.2).

Som for andre antiepileptika kan visse patienter opleve en stigning i antallet af anfald, eller der opstår nye typer af anfald med gabapentin.

Som for andre antiepileptika vil forsøg på seponering af andre samtidige antiepileptika hos refraktære patienter, der behandles med mere end et antiepileptikum for at opnå gabapentin monoterapi, have en lav succesrate.

Gabapentin betragtes ikke som effektivt i behandlingen af generaliserede anfald som f.eks. absencer, og kan forværre disse anfald hos nogle patienter. Derfor bør gabapentin anvendes med forsigtighed hos patienter med blandede anfaldslidelser, hvori der indgår absencer.

Behandling med gabapentin kan være forbundet med svimmelhed og døsighed, hvilket kan øge risikoen for faldulykker. Efter markedsføring er der set tilfælde af forvirring, bevidsthedstab samt nedsat mental funktion. Patienter skal derfor rådgives om at udvise forsigtighed, indtil de er bekendt med den potentielle effekt af medicinen.

Samtidig behandling med opioider

Patienter som kræver samtidig behandling med opioider skal monitoreres for symptomer på depression af centralnervesystemet (CNS), som f.eks. søvnighed, sedation og respirationsbesvær. Patienter, som bruger gabapentin og morfin samtidig, kan have forhøjede gabapentinkoncentrationer. Dosen af gabapentin eller opioidet skal reduceres passende (se pkt. 4.5).

Respirationsdepression

Gabapentin har været forbundet med svær respirationsdepression. Patienter med kompromitteret respirationsfunktion, luftvejssygdom eller neurologisk sygdom, nedsat nyrefunktion, sideløbende brug af CNS-depressiva samt ældre kan have forhøjet risiko for denne alvorlige bivirkning. Dosisjustering kan være nødvendig hos sådanne patienter.

Ældre (over 65 år)

Gabapentin er ikke undersøgt systematisk til behandling af patienter på 65 år eller derover. I et dobbelt-blindt forsøg hos patienter med neuropatiske smerter forekom søvnighed, perifert ødem og asteni hos en større procentdel af patienterne på 65 år eller derover end hos yngre patienter. Bortset fra disse fund, tyder kliniske forsøg hos denne aldersgruppe ikke på en bivirkningsprofil, der er forskellig fra den, der er set hos yngre patienter.

Pædiatriske patienter

Effekten af langtidsbehandling med gabapentin (mere end 36 uger) på indlæring, intelligens og udvikling hos børn og unge er ikke tilstrækkeligt undersøgt. Fordelen af forlænget behandling skal derfor opvejes mod den mulige risiko ved en sådan behandling.

Misbrug og afhængighed

Tilfælde af misbrug og afhængighed er blevet rapporteret efter markedsføring. Der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter, der tidligere har haft et misbrug, og patienten bør overvåges for symptomer på misbrug af gabapentin, herunder stofsøgende adfærd, dosisstigning og udvikling af tolerans.

Laboratorieundersøgelser

Der er rapporteret om falsk-positive resultater ved brug af indikatorpapir/teststrimler til semi-kvantitativ bestemmelse af proteinindholdet i urinen. Det anbefales at verificere et sådant testresultat ved at anvende metoder, der er baseret på et andet analytisk princip som f.eks. Biuret-metoden, turbidimetri eller farvestofbindingsmetoder eller at anvende disse alternative metoder fra starten.

Gabapentin "Pfizer" hårde kapsler indeholder lactose. Denne medicin bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Respirationsbesvær og/eller sedation associeret med gabapentin og opioid brug er blevet rapporteret spontant og i litteraturen. I nogle af disse rapporter er forfatterne bekymret over kombinationen af gabapentin og opioider specielt hos ældre patienter.

I et klinisk forsøg med raske frivillige (N=12), der fik 60 mg morfin depotkapsler 2 timer før en 600 mg gabapentin-kapsel, steg det gennemsnitlige AUC for gabapentin med 44 % sammenlignet med gabapentin uden morfin. Derfor bør patienter, der kræver samtidig behandling med opioider omhyggeligt observeres for tegn på CNS-depression, som f.eks. søvnighed, sedation og åndedrætsbesvær og dosis af gabapentin eller opioid bør reduceres på passende vis.

Der er ikke set interaktion mellem gabapentin og phenobarbital, phenytoin, valproat eller carbamazepin.

Gabapentins steady state farmakokinetik hos patienter med epilepsi i behandling med disse antiepileptika afviger ikke fra farmakokinetikken hos raske personer.

Samtidig administration af gabapentin og orale kontrceptiva, der indeholder norethindron og/eller ethinyl østradiol, påvirker ikke disse stoffers steady state farmakokinetik.

Samtidig administration af gabapentin og antacida, der indeholder aluminium og magnesium, nedsætter gabapentins biotilgængelighed med op til 24 %. Det anbefales, at gabapentin indtages ca. 2 timer efter administration af antacida.

Den renale udskillelse af gabapentin påvirkes ikke af probenecid.

Et mindre fald i den renale udskillelse af gabapentin, som er set ved anvendelse sammen med cimetidin, ventes ikke at have klinisk betydning.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Generel risiko relateret til epilepsi og antiepileptika

Risikoen for medfødte misdannelser hos børn af mødre behandlet med antiepileptika øges med en faktor på 2-3. De hyppigst indberettede misdannelser er hareskår, kardiovaskulære misdannelser og neuralrørsdefekter. Behandling med flere antiepileptika er forbundet med en øget risiko for medfødte misdannelser end ved monoterapi. Derfor er det vigtigt, at monoterapi anvendes, når det er praktisk muligt. Der bør ydes specialistrådgivning til kvinder, der planlægger at blive gravide samt til kvinder i den fødedygtige alder. Nødvendigheden af antiepileptisk behandling bør revurderes, når en kvinde planlægger at blive gravid. Antiepileptisk behandling bør ikke seponeres pludseligt, da dette kan føre til gennembrudsanfald, der kan få alvorlige konsekvenser for både moder og barn. Forsinket psykisk udvikling hos børn af mødre med epilepsi er set i sjældne tilfælde. Det er ikke muligt at skelne, om forsinket psykisk udvikling skyldes genetiske eller sociale faktorer, maternal epilepsi eller den antiepileptiske behandling.

Risiko relateret til gabapentin

Gabapentin passerer den humane placenta.

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af gabapentin til gravide.

Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Gabapentin bør ikke anvendes under graviditet, medmindre fordelene for moderen klart opvejer den mulige risiko for fosteret.

Det kan ikke med sikkerhed konkluderes, om gabapentin er kausalt forbundet med en øget risiko for medfødte misdannelser, når det anvendes under graviditet. Dette skyldes, at epilepsi alene samt anden samtidig antiepileptisk medicin optræder under hver rapporteret graviditet.

Amning

Gabapentin udskilles i modermælk. Da effekten på det ammede barn ikke kendes tilrådes forsigtighed, når gabapentin anvendes til ammende mødre. Gabapentin bør kun anvendes af ammende, hvis fordelene klart opvejer risiciene for barnet.

Fertilitet

Dyreforsøg viste ingen effekt på fertiliteten (se pkt. 5.3).

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Mærkning

Gabapentin påvirker i mindre eller moderat grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Gabapentin virker på centralnervesystemet, og kan fremkalde omtågethed, svimmelhed eller andre lignende symptomer. Selv, hvis disse kun er milde eller moderate, kan disse bivirkninger potentielt være farlige for patienter, der fører motorkøretøj eller betjener maskiner. Der bør tages højde herfor, særligt i forbindelse med behandlingsstart eller ved dosisøgning.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger, der er set i kliniske forsøg af epilepsi (tillægsbehandling og monoterapi) og neuropatiske smerter, er anført i en samlet liste nedenfor. De er anført efter organklasse og hyppighed (meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1000$), meget sjælden ($< 1/10.000$). Hvis en bivirkning er set med forskellig hyppighed i kliniske forsøg, er den anført med den højeste hyppighed.

Yderligere bivirkninger, der er rapporteret efter markedsføring, er nedenfor anført i kursiv med hyppigheden Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver gruppe af bivirkninger med samme frekvens er bivirkningerne opstillet efter hvor alvorlige de er. De mest alvorlige er anført først.

Medraterm	Bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	
Meget almindelig:	Viral infektion.
Almindelig:	Pneumoni, luftvejsinfektion, urinvejsinfektion, infektion, otitis media.
Blod og lymfesystem	
Almindelig:	Leukopeni.
Ikke kendt:	<i>Thrombocytopeni.</i>
Immunsystemet	
Ikke almindelig:	Allergiske reaktioner (f.eks. urticaria),
Ikke kendt:	<i>Overfølsomhedssyndrom (en systemisk reaktion med en variabel tilstand som kan omfatte feber, udslæt, hepatitis, lymfadenopati, eosinofili, og nogle gange andre symptomer), anafylaksi (se pkt. 4.4).</i>
Metabolisme og ernæring	
Almindelig:	Appetitløshed, øget appetit.
Ikke almindelig:	Hyperglycæmi (oftest set hos patienter med diabetes)
Sjælden:	Hypoglycæmi (oftest set hos patienter med diabetes)
Ikke kendt:	<i>Hyponatriæmi</i>
Psyriske forstyrrelser	
Almindelig:	Fjendtlighed, konfusion og følelsesmæssig labilitet, depression, angst, nervøsitet, abnorm tankegang.
Ikke almindelig:	Agitation.
Ikke kendt:	<i>Hallucinationer.</i>
Nervesystemet	
Meget almindelig:	Søvnighed, svimmelhed, ataksi.
Almindelig:	Kramper, hyperkinesi, dysartri, amnesi, tremor, søvnløshed, hovedpine, berøringsfølelse som f.eks. paræstesi, hypæstesi, unormal koordination, nystagmus, forstærkede, nedsatte eller fraværende reflekser.
Ikke almindelig:	Hypokinesi, mental svækkelse.
Sjælden:	Bevidsthedstab

Ikke kendt: *Andre forstyrrelser i bevægeapparatet (f.eks. choreoatetose, dyskinesi, dystoni).*

Øjne

Almindelig: Synsforstyrrelser, som f.eks. amblyopi, diplopi.

Øre og labyrint

Almindelig: Vertigo.

Ikke kendt: *Tinnitus.*

Hjerte

Ikke almindelig: Palpitationer.

Vaskulære sygdomme

Almindelig: Hypertension, vasodilatation.

Luftveje, thorax og mediastinum

Almindelig: Dyspnø, bronkitis, pharyngitis, hoste, rhinitis.

Sjælden: Respirationsdepression.

Mave-tarmkanalen

Almindelig: Opkastning, kvalme, tandmisdannelser, gingivitis, diarré, abdominalsmerter, dyspepsi, obstipation, tørhed i mund eller hals, flatulens.

Ikke almindelig: Dysfagi.

Ikke kendt: *Pancreatitis.*

Lever og galdeveje

Ikke kendt: *Hepatitis, icterus.*

Hud og subkutane væv

Almindelig: Ansigtssødem, purpura, oftest beskrevet som blå mærker, som skyldes et fysisk traume, udslæt, kløe, akne.

Ikke kendt: *Stevens-Johnson's syndrom, angioødem, erythema multiforme, alopeci, lægemiddelfremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (se pkt. 4.4).*

Knogler, led, muskler og bindevæv

Almindelig: Arthralgi, myalgi, rygsmerter, muskeltrækninger.

Ikke kendt: *Rabdomyolyse, myoklonus.*

Nyrer og urinveje

Ikke kendt: *Akut nyresvigt, inkontinens.*

Det reproduktive system og mammae

Almindelig: Impotens.

Ikke kendt: *Mammahypertrofi, gynækomasti, seksual dysfunktion (inklusiv ændring i libido, ejakulationsforstyrrelser og anorgasmi)*

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Meget almindelig:	Træthed, feber.
Almindelig:	Perifert ødem, gangforstyrrelser, asteni, smerter, utilpashed, influenzalignende symptomer.
Ikke almindelig:	Generaliseret ødem.
Ikke kendt:	<i>Seponeringssymptomer (oftest angst, søvnløshed, kvalme, smerter, svedtendens), brystsmerter. Der er set pludselig uforklarlig død, hvor årsagssammenhængen til behandling med gabapentin ikke er fastlagt.</i>

Undersøgelser

Almindelig:	Nedsat antal hvide blodlegemer, vægtøgning.
Ikke almindelig:	Forhøjede levertal ASAT, ALAT og bilirubin.
Ikke kendt:	<i>Øget serum-kreatininfosfokinase.</i>

Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer

Almindelig:	Hændeligt uheld, fraktur, abrasio.
Ikke almindelig:	Fald

Der er set tilfælde af akut pancreatitis under behandling med gabapentin. Årsagssammenhængen er uklar (se pkt. 4.4).

Der er set tilfælde af myopati med forhøjede kreatinkinase-niveauer hos patienter i hæmodialysebehandling pga. nyresvigt i slutstadiet.

Der er kun set luftvejsinfektioner, otitis media, kramper og bronkitis i kliniske forsøg hos børn. Derudover er aggressiv opførsel og hyperkinesi rapporteret som almindelig i kliniske forsøg hos børn.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Akut livstruende toksicitet er ikke set med gabapentin ved overdosering på op til 49 g. Symptomer ved overdosering er svimmelhed, dobbeltsyn, talebesvær, døsighed, bevidsthedstab, letargi og mild diarré. Alle patienter er fuldt restituerede efter understøttende behandling. Nedsat absorption af gabapentin ved høje doser kan begrænse absorptionen ved overdosering og dermed mindske den opnåede toksicitet.

Overdoser med gabapentin kan resultere i coma, især hvis det tages i kombination med andre CNS-depressive lægemidler.

Selvom gabapentin kan elimineres ved hæmodialyse, er dette erfaringsmæssigt normalt ikke nødvendigt. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion kan hæmodialyse dog være indiceret.

En oral letaldosis af gabapentin er ikke identificeret hos mus og rotter ved doser på op til 8000 mg/kg. Tegn på akut toksicitet hos dyr omfatter ataksi, vejrtrækningsbesvær, ptose, hypoaktivitet eller eksitation.

4.10 Udlevering **B**

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation ATC-kode: N 03 AX 12. Andre antiepileptika.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Virkningsmekanisme

Gabapentin trænger hurtigt ind i hjernen og forhindrer anfald i et utal af epilepsi dyremodeller. Gabapentin har ingen affinitet til hverken GABAA eller GABAB receptorer eller ændrer metabolismen af GABA. Gabapentin binder ikke til andre neurotransmitter-receptorer i hjernen og interagerer ikke med natriumkanalerne. Gabapentin binder med høj affinitet til $\alpha 2\delta$ (alpha-2-delta) subenheden i spændingsafhængige kalciumkanaler. Det er denne bindingen til $\alpha 2\delta$ subunit der menes, at være årsagen til gabapentins effekt mod anfald hos dyr. En bred panel screening har ikke indikeret en anden mekanisme end $\alpha 2\delta$.

Dokumentation fra flere prækliniske modeller viser at gabapentins farmakologiske aktivitet kan muligvis blive medieret via en binding til $\alpha 2\delta$ gennem en reduktion i frigivelse af excitatoriske neurotransmittere i regioner af centralnervesystemet. Denne aktivitet kan ligge til grund for gabapentins effekt mod kramper. Relevansen af disse antikonvulsive virkninger af gabapention hos mennesker er endnu ikke etableret.

Gabapentin har også vist effect i flere prækliniske smerte dyremodeller. Den specifikke effekt af bindingen af gabapentin til $\alpha 2\delta$ subdelen er foreslået at give forskellige virkninger som kan være ansvarlige for den analgetiske effekt i dyreforsøg. Den analgetiske effekt af gabapentin kan foregå i rygmarven såvel som i hjernen gennem interaktion med de descenderende smertehæmmende baner i centralnervesystemet. Relevansen af disse prækliniske egenskaber i forhold til den kliniske effekt hos mennesker kendes ikke.

Klinisk virkning og sikkerhed

Et klinisk forsøg med supplerende behandling af partiel epilepsi hos børn i alderen 3-12 år, viser en numerisk, men ikke statistisk signifikant forskel i 50 %-responderraten til fordel for gabapentingruppen sammenlignet med placebo. Derudover afslører post-hoc-analyser af responderrater efter alder ikke en statistisk effekt efter alder, hverken som vedvarende eller dikotomisk variabel (aldersgruppe 3-5 år og 6-12 år). Data fra denne ekstra post-hoc-analyse er opsummeret i tabellen nedenfor:

Respons (≥ 50 % forbedring) ved behandling og alder MITT* population			
Alder	Placebo	Gabapentin	P-Værdi
<6 år	4/21 (19,0 %)	4/17 (23,5 %)	0,7362
6-12 år	17/99 (17,2 %)	20/96 (20,8 %)	0,5144

* ”Modified intent to treat”-populationen er defineret som alle patienter, der er randomiseret til forsøgsmedicin, og som også har evaluerbar dagbog over anfald tilgængelig i alle 28 dage i både baseline- og dobbelt-blind-faserne.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Gabapentins maksimale plasmakonzentration opnås inden for 2-3 timer efter oral administration. Gabapentins biotilgængelighed (fraktion af absorberet dosis) falder, når dosis øges. Absolut biotilgængelighed af en 300 mg kapsel er ca. 60 %. Fødeindtagelse, herunder diæt med højt fedtindhold, har ingen klinisk betydende virkning på gabapentins farmakokinetik.

Gabapentins farmakokinetik påvirkes ikke af gentagen indgift. Selvom gabapentins plasmakonzentration i kliniske forsøg generelt var 2–20 µg/ml, er disse koncentrationer ikke prædiktive for sikkerhed eller effekt. Farmakokinetiske parametre er anført i Tabel 3.

Tabel 3						
RESUMÉ AF GENNEMSNITLIG GABAPENTIN (% CV) STEADY STATE FARMAKOKINETISKE PARAMETRE EFTER ADMINISTRATION HVER 8. TIME						
Farmakokinetisk parameter	300 mg (N = 7)		400 mg (N = 14)		800 mg (N=14)	
	gennemsnit	% CV	gennemsnit	% CV	gennemsnit	% CV
C _{max} (µg/ml)	4,02	(24)	5,74	(38)	8,71	(29)
t _{max} (time)	2,7	(18)	2,1	(54)	1,6	(76)
T _{1/2} (time)	5,2	(12)	10,8	(89)	10,6	(41)
AUC (0-8) µg·time/ml)	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
Ae % (%)	NA	NA	47,2	(25)	34,4	(37)
C _{max} = Maksimalt steady state plasmakonzentration t _{max} = Tid for C _{max} T _{1/2} = Eliminationshalveringstid AUC(0-8) = Steady state arealet under plasmakonzentrations-tidskurven fra tid 0-8 timer efter indgift af dosis Ae % = Procent af dosis udskilt uforandret i urinen fra tid 0-8 timer efter dosis NA = Ikke tilgængelig						

Fordeling

Gabapentin bindes ikke til plasmaproteiner, og har et fordelingsvolumen på 57,7 liter. Hos patienter med epilepsi er gabapentinkonzentrationen i cerebrospinalvæsken ca. 20 % af den tilsvarende laveste plasmakonzentration ved steady state. Gabapentin findes i modermælk hos ammende kvinder.

Biotransformation

Der er ingen evidens for metabolisk omsætning hos mennesker. Gabapentin inducerer ikke hepatisk blandet funktionsoxidase-enzymers ansvarlig for lægemiddelmetabolisme.

Elimination

Gabapentin udskilles udelukkende uomdannet gennem nyrerne. Gabapentins halveringstid er dosisafhængig og er gennemsnitlig 5-7 timer.

Hos ældre patienter samt patienter med nedsat nyrefunktion er gabapentins plasmaclearance nedsat. Gabapentins eliminationshastighedskonstant, plasmaclearance og renal clearance er direkte proportionel med kreatininclearance.

Gabapentin fjernes fra plasma ved hæmodialyse. Dosisjustering anbefales hos patienter med nedsat nyrefunktion samt hos patienter i behandling med hæmodialyse (se pkt. 4.2).

Gabapentins farmakokinetik hos børn er fastsat hos 50 raske forsøgspersoner i alderen 1 måned til 12 år. Gabapentins plasmakoncentration hos børn >5 år er den samme som hos voksne, når dosis er beregnet i mg/kg.

I et farmakokinetisk studie med 24 raske børn i alderen 1 til 48 måneder, blev der set en ca. 30 % lavere eksponering (AUC), en lavere C_{max} og en højere clearance pr. kg legemsvægt sammenlignet med tilgængelige rapporterede data for børn over 5 år.

Linearitet/non-linearitet

Gabapentins biotilgængelighed (fraktion af absorberet dosis) falder, når dosis øges, hvilket overfører non-linearitet til farmakokinetiske parametre, som omfatter biotilgængelighedsparameter (F), som f.eks. A_e %, CL/F, V_d/F. Eliminationsfarmakokinetik (farmakokinetiske parametre, som ikke omfatter F, som f.eks. CL_r og T_{1/2}) beskrives bedst ved lineær farmakokinetik. Gabapentins steady state plasmakoncentrationer kan forudsiges ud fra en enkeltdosis.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Karcinogenicitet

Gabapentin blev givet i foderet til mus i doser på 200, 600 og 2000 mg/kg/dag og til rotter i doser på 250, 1000 og 2000 mg/kg/dag i 2 år. Hos hanrotter, der fik den højeste dosis, fandt man en statistisk signifikant stigning i forekomsten af acinære celletumorer i pankreas. Hos rotter, der fik 2000 mg/kg/dag, var den maksimale plasmakoncentration 10 gange højere end plasmakoncentrationen hos mennesker, der fik 3600 mg/dag. Acinære celletumorer i pankreas hos hanrotter har en lav malignitetsgrad. Disse har ingen indflydelse på overlevelsestiden, metastaserer ikke, angriber ikke det omgivende væv og er sammenlignelig med tilsvarende tumorer, som er fundet hos kontrolgruppen. Det er uklart om disse acinære celletumorer i pankreas hos hanrotter har relevans for den karcinogene risiko hos mennesker.

Mutagenicitet

Gabapentin viser ikke genotoksisk potentiale. Det er ikke mutagen *in vitro* ved standardanalyser med bakterie- eller pattedyrsceller. Gabapentin har ikke fremkaldt strukturelle kromosom-abberationer i pattedyrsceller *in vitro* eller *in vivo*. Gabapentin har ikke fremkaldt mikronucleusdannelse i knoglemarven hos hamstere.

Forringelse af fertilitet

Der er ikke set påvirkning af fertilitet eller reproduktion hos rotter ved doser op til 2000 mg/kg (ca. 5 gange den maksimale daglige dosis til mennesker omregnet til mg/m² på basis af kroppens overfladeareal).

Teratogenicitet

Gabapentin øger ikke forekomsten af misdannelser, sammenlignet med kontrolgruppen, hos afkom af mus, rotter eller kaniner ved doser op til henholdsvis 50, 30 og 25 gange den daglige dosis til mennesker på 3600 mg (henholdsvis 4, 5 og 8 gange dosis til mennesker omregnet til mg/m²).

Gabapentin medfører forsinket ossifikation i kraniet, ryghvirvler, forbens- og bagbensknogler hos gnave, hvilket tyder på føtal vækstretardering. Disse virkninger ses, når drægtige mus bliver givet orale doser på 1000 eller 3000 mg/kg/dag under organogenesen og hos rotter, der får 2000 mg/kg før og under parring samt i drægtighedsperioden. Disse doser svarer til ca. 1-5 gange dosis til mennesker på 3600 mg omregnet til mg/m².

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

Øget forekomst af hydroureter og/eller hydronefroze ses hos rotter, der får 2000 mg/kg/dag i en undersøgelse af fertilitet og generel reproduktion, 1500 mg/kg/dag i et teratologiforsøg og 500, 1000 og 2000 mg/kg/dag i et perinatal- og postnatalforsøg. Betydningen af disse fund kendes ikke, men de er forbundet med forsinket udvikling. Disse doser svarer til ca. 1-5 gange dosis til mennesker på 3600 mg omregnet til mg/m².

I et teratologiforsøg på kaniner ses en øget forekomst af aborter efter implantation hos drægtige kaniner, der fik 60, 300 og 1500 mg/kg/dag under organogenesen. Disse doser svarer til ca. 0,3–8 gange den daglige dosis til mennesker på 3600 mg omregnet til mg/m². Sikkerhedsmarginerne er utilstrækkelige til at udelukke, at der er risiko for disse virkninger hos mennesker.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapsel indhold

Lactosemonohydrat

Majsstivelse

Talcum

Kapselskal 100 mg

Gelatine

Natriumlaurilsulfat

Titandioxid (E171)

Kapselskal 300 mg

Gelatine

Natriumlaurilsulfat

Titandioxid (E171)

Gul jernoxid (E172)

Kapselskal 400 mg
Gelatine
Natriumlaurilsulfat
Titandioxid (E171)
Gul jernoxid (E172)
Rød jernoxid (E172)

Trykkeblæk
Titandioxid (E171)
Indigocarmin aluminium salt (E132).

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares over 30 °C.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

PVC/PVDC/aluminium blisterpakninger.

Pakningsstørrelser: 20, 30, 50, 60, 84, 90, 98, 100, 200, 500, 1000 kapsler.
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer ApS
Lautrupvang 8
2750 Ballerup

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

100 mg: 46892
300 mg: 46893
400 mg: 46894

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

3. august 2011

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

13. december 2019