

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Gabapentin Accord 600 mg filmdragerade tabletter

Gabapentin Accord 800 mg filmdragerade tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

För 600 mg: Varje filmdragerad tablett innehåller 600 mg gabapentin.

För 800 mg: Varje filmdragerad tablett innehåller 800 mg gabapentin.

För en fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

För 600 mg: Cirka 17,25 mm x 10,15 mm vita till benvita, ovala, filmdragerade tabletter, märkta med G1 på ena sidan i svart bläck och omärkta på andra.

För 800 mg: Cirka 19,5 mm x 10 mm vita till benvita, kapselformade, filmdragerade tabletter, märkta med G2 på ena sidan i svart bläck och omärkta på andra.

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 för alla indikationer och rekommenderas för vuxna och ungdomar från 12 år. Doseringsinstruktioner för barn under 12 år finns under en egen rubrik längre fram i detta avsnitt.

Tabell 1		
DOSERINGSSHEMA - 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 dagligen 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 reaktion 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 kliniska 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/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 dostillfällen, och det längsta tidsintervallet mellan doserna bör inte överstiga 12 timmar.

Det är inte nödvändigt att övervaka 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 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.

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.

Anvisningar 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 (över 65 år)

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

Försämrad njurfunktion

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

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

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

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

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, 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.

Administreringsätt

Peroral användning.

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

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 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 rådas till att uppsöka medicinsk rådgivning om tecken på suicidtankar och självmordsbeteende uppstår.

Akut pankreatit

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

Krampanfall

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

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

Liksom med andra antiepileptika lyckas sällan försök med att avsluta samtidig behandling med antiepileptika hos refraktära patienter som behandlas med mer än ett antiepileptiskt läkemedel för att erhålla gabapentin som 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 rådas att vara försiktiga tills de känner till de potentiella effekterna av läkemedlet.

Samtidig användning med opioider

Patienter som behöver samtidig behandling med opioider ska monitoreras noggrant avseende tecken på depression av centrala nervsystemet (CNS), såsom somnolens, sedering och andningsdepression. Gabapentinkoncentrationen kan öka hos patienter som behöver samtidig behandling med morfin. Gabapentin- eller opioiddosen ska minskas i enlighet därefter (se avsnitt 4.5).

Andningsdepression

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

Äldre (över 65 år)

Inga systematiska studier 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. Med undantag av dessa fynd tyder inte kliniska undersökningar i denna åldersgrupp på en annorlunda biverkningsprofil än den som iakttagits hos yngre patienter.

Missbruk och beroende

Fall av missbruk och beroende har rapporterats efter marknadsintroduktionen. Patienterna bör utvärderas noggrant med avseende på tidigare missbruk och observeras med avseende på eventuella tecken på missbruk av gabapentin, t.ex. att patienten försöker få tag på läkemedel, ökar dosen eller utvecklar tolerans.

Pediatrisk population

Effekterna av långtidsbehandling (mer än 36 veckor) med gabapentin 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 föreligga 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. Det rekommenderas därför att positiva mätsticksresultat verifieras med en metod som bygger på en annan analysprincip, t.ex. Biuret-metoden, turbidimetri eller färgbindning, alternativt att dessa metoder används redan från början.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Det finns spontana och litteraturbaserade fallrapporter om andningsdepression och/eller sedering associerat med användning av gabapentin och opioider. I några av dessa rapporter ansåg författarna att detta är ett uttalat problem vid kombination av gabapentin och opioider, i synnerhet hos äldre patienter.

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. Därför ska patienten som behöver samtidig behandling med opioider noga övervakas för tecken på CNS-depression, såsom somnolens, sedering och andningsdepression, och gabapentin- eller morfindosen ska minskas i enlighet därmed. Några tecken på att gabapentin interagerar med fenobarbital, fenytoin, valproinsyra eller karbamazepin har inte observerats.

Steady-state farmakokinetiken för gabapentin är lika hos friska försökspersoner och epilepsipatienter. Samtidig administrering av gabapentin och perorala preventivmedel som innehåller 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 inte tas tidigare än två timmar efter administrering av antacida. Utsöndringen av gabapentin via njurarna påverkas ej av probenecid. En liten minskning av utsöndringen av gabapentin via njurarna har observerats vid samtidigt intag tillsammans med cimetidin, men förväntas inte ha någon klinisk betydelse.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Risker associerade med 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 innebära en större risk för kongenitala missbildningar än monoterapi. Det är därför viktigt att monoterapi ges i så stor utsträckning som möjligt. Specialistrådgivning bör erbjudas kvinnor med hög sannolikhet att blir gravida eller som är i fertil ålder och behovet av antiepileptikabehandling ska ses över när en kvinna planerar att bli gravid. 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 associerade med gabapentin:

Gabapentin passerar placenta hos människa.

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av gabapentin hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat 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 om huruvida gabapentin kan förknippas kausalt 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.

Amning

Gabapentin utsöndras i bröstmjölk. Eftersom effekten på det ammade barnet är okänd, ska försiktighet iakttas när gabapentin ges till ammande kvinnor. Ammande kvinnor skall endast använda gabapentin om fördelarna klart är större än riskerna.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Gabapentin kan ha mindre eller måttlig 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 har angetts i 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 försäljningsstart har inkluderats som "ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)" i kursiv stil i tabellen nedan.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Infektioner och infestationer

Mycket vanliga: Virusinfektion

Vanliga: Lunginflammation, luftvägsinfektion, urinvägsinfektion, infektion, otitis media

Blodet och lymfsystemet:

Vanliga: Leukopeni

Ingen känd frekvens: *Trombocytopeni*

Immunsystemet

Mindre vanliga: Allergiska reaktioner (t.ex. urtikaria)

Ingen känd frekvens: *Överkänslighetssyndrom, en systemisk reaktion med varierande symtom som bland annat feber, utslag, hepatit, lymfadenopati, eosinofili och ibland andra tecken och symtom, anafylaktisk reaktion (se avsnitt 4.4).*

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

Psykiska störningar

Vanliga: Fientlighet, förvirring och känslomässig labilitet, depression, oro, nervositet, onormala tankar

Mindre vanliga: Agitation

Ingen känd frekvens: *Hallucinationer*

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: Somnolens, yrsel, ataxi

Vanliga: Kramper, hyperkinesi, dysartri, amnesi, tremor, insomni, huvudvärk förmimmelser som parestesi, hypetesi, onormal koordinationsförmåga, nystagmus, ökade/minskade eller avsaknad av reflexer

Mindre vanliga: Hypokinesi, psykisk störning

Sällsynta: Medvetandeförlust

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

Ögon

Vanliga: Synstörningar som t.ex. amblyopi, diplopi

Öron och balansorgan

Vanliga: Svindel

Ingen känd frekvens: *Tinnitus*

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: *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: *Myoklonus, rabdomyolys*

Njurar och urinvägar

Ingen känd frekvens: *Akut njursvikt, inkontinens*

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Vanliga: Impotens

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

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsområdet

Mycket vanliga: Utmattning, feber

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

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: *Förhöjt blodkreatinfosfokinas*

Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer

Vanliga: Olycksfall, frakturer, skrubbsår

Mindre vanliga: Fallolyckor

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 rapporterat i kliniska studier på barn.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Gabapentinöverdoser på upp till 49 g har inte inneburit akut, livshotande toxicitet. Symtomen på överdosering omfattade bland annat yrsel, dubbelsyn, sluddrigt tal, sömnhet, medvetandeförlust, letargi och mild diarré. Alla patienter återhämtade sig helt med 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 råttor som fick doser på 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

Verkningsmekanism

Gabapentins exakta verkningsmekanism är inte känd.

Gabapentin passerar snabbt över till hjärnan och förhindrar anfall i ett antal djurmodeller för epilepsi. Gabapentin har inte affinitet till vare sig 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-2delta) 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 hjärncentran genom interaktioner med nedåtstigande smärthämmande banor. Betydelsen av dessa prekliniska egenskaper för den kliniska verkan hos människan är okänd.

Klinisk effekt och säkerhet

I en klinisk studie med tilläggsbehandling hos barn 3-12 år med partiella anfall visades en numerisk men inte statistiskt signifikant skillnad i 50 % responderfrekvens till fördel för gabapentin jämfört med placebo. Ytterligare post-hoc analyser av svarsfrekvens per ålder visade ingen statistisk signifikant effekt av ålder, antingen som kontinuerlig eller dikotom variabel (åldersgrupp 3-5 och 6-12 år).

Data från denna post-hoc-analys sammanfattas i nedanstående tabell.

Respons (≥ 50 % förbättring) efter behandling och ålder MITT* Population			
Åldersgrupp	Placebo	Gabapentin	P-värde
< 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

*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 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 $\mu\text{g/ml}$ och 20 $\mu\text{g/ml}$ i kliniska studier, var dessa koncentrationer inte prediktiva för säkerhet och effekt. Parametrarna för farmakokinetiken anges i tabell 3.

Tabell 3

Översikt över gabapentins genomsnittliga farmakokinetikparametrar (% CV, variationskoefficient) vid steady-state 8 timmar efter administrering.

Tabell 3			
	300 mg	400 mg	800 mg

Tabell 3						
Farmakokinetisk parameter	(N = 7)		(N = 14)		(N=14)	
	Medelvärde	% CV	Medelvärde	% CV	Medelvärde	% CV
C_{max} (µg/ml)	4,02	(24)	5,74	(38)	8,71	(29)
t_{max} (tim)	2,7	(18)	2,1	(54)	1,6	(76)
T1/2 (timr)	5,2	(12)	10,8	(89)	10,6	(41)
AUC (0-8) µg•tim/ml	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
Ae % (%)	Ej tillämpligt	Ej tillämpligt	47,2	(25)	34,4	(37)

C_{max} = Maximal plasmakoncentration vid steady-state
 t_{max} = Tid för C_{max}
T1/2 = Elimineringshalveringstid
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

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. Elimineringshalveringstiden 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 står i direkt proportion till 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 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 i farmakokinetikparametrarna, inkluderande parametern för biotillgänglighet (F), t.ex. Ae %, CL/F, Vd/F. Elimineringfarmakokinetiken (parametrar för farmakokinetik som inte omfattar F, som t.ex. CLr och T1/2), beskrivs bäst genom linjär farmakokinetik. Plasmakoncentrationerna av gabapentin vid steady-state kan förutsägas av data från engångsdosering.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Karcinogenes

Gabapentin gavs i två år till mus tillsammans med föda i doserna 200 mg, 600 mg och 2 000 mg/kg/dag, samt till råttor i doserna 250 mg, 1 000 mg och 2 000 mg/kg/dag. En statistiskt signifikant ökning av antalet fall av acinärcellstumörer i pankreas observerades endast hos hanråttor 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 hanråttor är av låggradig malignitet. De påverkade inte överlevnaden, metastaserade inte och spreds inte till omgivande vävnader och liknade dem som sågs hos kontrollerna. Betydelsen av dessa acinärcellstumörer i pankreas hos hanråttor 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 varken *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 dygnsdosen på 3 600 mg till människa (4, 5 respektive 8 gånger 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 hämrad 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 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 mg/m²).

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

I en teratologistudie på kanin sågs ökad förekomst av postimplantationsförlust hos dräktiga kaniner vid doser på 60 mg, 300 mg och 1 500 mg/kg/dag under organogenesen. Dessa doser är cirka 0,3 till 8 gånger högre än den dagliga dosen om 3 600 mg till människa, baserat på mg/m². Säkerhetsmarginalerna är otillräckliga för att kunna utesluta risken för dessa effekter hos människa.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Majsstärkelse

Kopovidon
Poloxamer 407
Hydroxiopropylcellulosa (E463)
Magnesiumstearat (E572)

Dragering:

Hydroxiopropylcellulosa (E463)
Talk

Bläckinnehåll:

Propylenglykol
Shellac
Svart järnoxid (E172)
Ammoniumhydroxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej tillämpligt.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tabletter i blisterförpackning, PVC-/PVdC-aluminiumblistren förpackas i ytterkartong med bipacksedel.

Förpackningsstorlekar: 20, 30, 50, 60, 90, 100, 200 och 500 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederländerna

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

600 mg: 44489

800 mg: 44490

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 2012-01-12

Förnyat godkännande: 2013-10-30

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2019-09-18