

1. LEGEMIDLETS NAVN

Gabapentin Teva 100 mg kapsel, hard
Gabapentin Teva 300 mg kapsel, hard
Gabapentin Teva 400 mg kapsel, hard

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Gabapentin Teva 100 mg kapsel, hard
Hver kapsel inneholder 100 mg gabapentin.

Gabapentin Teva 300 mg kapsel, hard
Hver kapsel inneholder 300 mg gabapentin.
Hjelpestoff med kjent effekt: Hver kapsel inneholder 0,54 mg paraoransje (E110).

Gabapentin Teva 400 mg kapsel, hard
Hver kapsel inneholder 400 mg gabapentin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard

Gabapentin Teva 100 mg kapsel, hard
Hard gelatinkapsel med grå topp og bunn, fylt med hvitt til gulhvitt pulver med små agglomerater.
Kapseltoppen og bunnen er begge preget med numrene «93» og «38».

Gabapentin Teva 300 mg kapsel, hard
Hard gelatinkapsel med oransje topp og bunn, fylt med hvitt til gulhvitt pulver med små agglomerater.
Kapseltoppen og bunnen er begge preget med numrene «93» og «39».

Gabapentin Teva 400 mg kapsel, hard
Hard gelatinkapsel med brun topp og bunn, fylt med hvitt til gulhvitt pulver med små agglomerater.
Kapseltoppen og bunnen er begge preget med numrene «93» og «40».

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Epilepsi

Gabapentin er indisert som tilleggsbehandling ved partiell epilepsi med og uten sekundær generalisering hos voksne og barn fra 6 år og eldre (se pkt. 5.1).

Gabapentin er indisert som monoterapi ved behandling av partiell epilepsi med og uten sekundær generalisering hos voksne og ungdom fra 12 år og eldre.

Behandling av perifer nevropatisk smerte

Gabapentin er indisert til behandling av perifer nevropatisk smerte, som f.eks. smertefull diabetisk nevropati og postherpetisk nevralgi hos voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Tabell 1 viser anbefalt dose-titreringsskjema for alle indikasjoner ved oppstart av behandling hos voksne og ungdom fra 12 år og eldre. Dosering for barn under 12 år er angitt under en egen underoverskrift senere i dette punktet.

Tabell 1		
DOSERINGSSKJEMA– TITRERING VED OPPSTART		
Dag 1	Dag 2	Dag 3
300 mg én gang daglig	300 mg to ganger daglig	300 mg tre ganger daglig

Seponering av gabapentin

I samsvar med vanlig klinisk praksis er det anbefalt at gabapentin skal seponeres gradvis over minst én uke uavhengig av indikasjon.

Epilepsi

Epilepsi krever langtidsbehandling. Dosering bestemmes av behandlende lege basert på individuell toleranse og effekt.

Voksne og ungdom

I kliniske studier varierte den effektive dosen mellom 900 og 3600 mg/dag. Behandling kan startes ved å titrere dosen som beskrevet i tabell 1 eller ved å gi 300 mg tre ganger daglig på dag 1. Deretter, avhengig av respons og toleranse hos den enkelte pasient, kan dosen økes med 300 mg/dag hver 2.-3. dag opp til en maksimal dose på 3600 mg/dag. Langsommere titrering av gabapentindosen kan være nødvendig for enkelte pasienter. Det må brukes minst 1 uke på opptitrering til en dose på 1800 mg/dag, minst 2 uker på opptitrering til en dose på 2400 mg/dag og minst 3 uker på opptitrering til en dose på 3600 mg/dag. Doser opp til 4800 mg/dag er godt tolerert i åpne kliniske langtidsstudier. Den totale daglige dosen bør fordeles på tre enkeltdoser. For å hindre gjennombruddsanfall skal maksimalt tidsintervall mellom dosene ikke overskride 12 timer.

Barn fra 6 år

Startdosen bør ligge mellom 10 og 15 mg/kg/dag og effektiv dose oppnås ved å titrere opp i løpet av en periode på ca. tre dager. Den effektive gabapentindosen til barn fra 6 år og eldre er 25 til 35 mg/kg/dag. Doser opp til 50 mg/kg/dag har vært godt tolerert i kliniske langtidsstudier. Den totale daglige dosen bør fordeles på tre enkeltdoser med ikke mer enn 12 timers tidsintervall mellom hver dose.

Det er ikke nødvendig å følge plasmakonsentrasjonen av gabapentin for å optimalisere gabapentinbehandlingen. Gabapentin kan brukes i kombinasjon med andre antiepileptika uten at det vil medføre endring av plasmakonsentrasjonen av gabapentin eller serumkonsentrasjonen av andre antiepileptika.

Perifer nevropatisk smerte

Voksne

Behandlingen kan startes ved å titrere dosen som beskrevet i tabell 1. Alternativt kan man starte med 900 mg/dag fordelt på tre like doser. Deretter, basert på respons og toleranse hos den enkelte pasient, kan dosen økes med 300 mg/dag hver 2.-3. dag opp til maksimal dose på 3600 mg/dag. Langsommere titrering kan være nødvendig for enkelte pasienter. Det må brukes minst 1 uke på opptitrering til en dose på 1800 mg/dag, minst 2 uker på opptitrering til en dose på 2400 mg/dag og minst 3 uker på opptitrering til en dose på 3600 mg/dag.

Ved behandling av perifer nevropatisk smerte, som smertefull diabetisk nevropati og postherpetisk nevralgi, er effekt og sikkerhet ikke undersøkt i kliniske studier for behandlingstid lengre enn

5 måneder. Dersom en pasient trenger behandling av perifer nevropatisk smerte ut over 5 måneder, bør behandlende lege vurdere pasientens kliniske tilstand og vurdere behov for tilleggsbehandling.

Instruksjon for alle indikasjonsområder

Hos pasienter med generelt redusert helsetilstand, f.eks. lav kroppsvekt, etter organtransplantasjon osv., bør dosen opptitreres langsommere, enten ved å bruke lavere doser eller lengre intervaller mellom hver doseøkning.

Eldre (over 65 år)

Eldre pasienter kan ha behov for dosejustering på grunn av redusert nyrefunksjon med økende alder (se Tabell 2). Søvnighet, perifert ødem og asteni kan forekomme hyppigere hos eldre pasienter.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering som beskrevet i tabell 2 er anbefalt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, og/eller hos pasienter som får hemodialyse. Gabapentin 100 mg kapsler kan benyttes for å følge doseanbefalinger for pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Tabell 2	
DOSERING AV GABAPENTIN HOS VOKSNE BASERT PÅ NYREFUNKSJON	
Kreatininclearance (ml/min)	Total daglig dose ^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 Total daglig dose bør fordeles på tre doser. Redusert dose er for pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 79 ml/min).

^b 150 mg daglig dose skal gis som 300 mg annenhver dag.

^c For pasienter med kreatininclearance < 15 ml/min bør den daglige dosen reduseres i forhold til kreatininclearance (f.eks. bør pasienter med kreatininclearance på 7,5 ml/min få halv dose i forhold til pasienter med kreatininclearance på 15 ml/min).

Bruk til pasienter som får hemodialyse

Til anuriske pasienter som får hemodialyse og som tidligere aldri har fått gabapentin, anbefales det en startdose på 300 til 400 mg, deretter 200 til 300 mg etter hver 4. time med hemodialyse. På dialysefrie dager skal det ikke gis gabapentin.

For pasienter med nedsatt nyrefunksjon som får hemodialyse, bør vedlikeholdsdosen av gabapentin baseres på doseanbefalinger som er gitt i tabell 2. I tillegg til vedlikeholdsdosen er det anbefalt å gi ytterligere 200 til 300 mg etter hver 4. time med hemodialyse.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Kapslene kan tas med eller uten mat og bør svelges hele med rikelig drikke (f.eks. et glass vann).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs)

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs) inkludert Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller dødelige, har blitt rapportert i forbindelse med gabapentinbehandling. Ved foreskrivning bør pasienter informeres om tegn og symptomer og overvåkes nøye for hudreaksjoner. Hvis det forekommer tegn og symptomer som tyder på disse reaksjonene, skal gabapentin seponeres umiddelbart og alternativ behandling vurderes (etter behov).

Dersom pasienten har utviklet en alvorlig reaksjon som SJS, TEN eller DRESS ved bruk av gabapentin, må behandling med gabapentin ikke startes opp igjen hos pasienten på noe tidspunkt.

Anafylaksi

Gabapentin kan forårsake anafylaksi. I rapporterte tilfeller har tegn og symptomer på anafylaksi inkludert pustevansker, hevelse i lepper, hals og tunge, og hypotensjon som krever akutt behandling. Pasienter skal instrueres til å avbryte behandling med gabapentin og søke øyeblikkelig medisinsk hjelp dersom de opplever tegn eller symptomer på anafylaksi (se pkt. 4.8).

Selv mordstanker og selvmordsrelatert adferd

Selv mordstanker og selvmordsrelatert adferd er rapportert hos pasienter behandlet med antiepileptiske legemidler for flere indikasjoner. En meta-analyse av randomiserte placebokontrollerte studier med antiepileptika har vist en liten økning i risiko for selvmordstanker og selvmordsrelatert adferd. Mekanismen bak denne risikoen er ikke kjent. Erfaringer etter markedsføring har vist tilfeller av selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd hos pasienter behandlet med gabapentin (se pkt. 4.8).

Pasienter (og pårørende) bør oppfordres til å oppsøke medisinsk hjelp omgående dersom selvmordstanker eller selvmordsrelatert adferd oppstår. Pasientene bør overvåkes for tegn på selvmordstanker eller selvmordsrelatert adferd, og nødvendig behandling bør vurderes. Det bør vurderes å avbryte behandling med gabapentin ved tegn på selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd.

Akutt pankreatitt

Hvis en pasient utvikler akutt pankreatitt under behandling med gabapentin, bør seponering av gabapentin vurderes (se pkt. 4.8).

Epileptiske anfall

Selv om det ikke foreligger holdepunkter for tilbakefall av epileptiske anfall med gabapentin, kan brå seponering av antikonvulsiva hos pasienter med epilepsi utløse status epileptikus (se pkt. 4.2).

Som med andre antiepileptika, kan enkelte pasienter oppleve en økning i anfallshyppighet eller nye anfallstyper med gabapentin.

Hos behandlingsresistente pasienter, som bruker mer enn ett antiepileptika, har forsøk på å seponere samtidig administrerte antiepileptika for å oppnå monoterapi med gabapentin liten suksess. Tilsvarende gjelder for andre antiepileptika.

Gabapentin anses ikke å være effektiv mot primære, generelle anfall som absenser og kan hos noen pasienter forverre denne type anfall. Gabapentin bør derfor brukes med varsomhet hos pasienter med blandede anfall inkludert absenser.

Behandling med gabapentin kan gi svimmelhet og somnolens, som kan øke forekomsten av fallulykker. Etter markedsføring har det også vært rapportert om forvirring, bevisstløshet og mental svekkelse. Derfor skal pasienter rådes til å utvise forsiktighet inntil de er kjent med mulige effekter av legemidlet.

Samtidig bruk med opioider og andre CNS-dempende legemidler

Pasienter som får samtidig behandling med legemidler som har en dempende effekt på sentralnervesystemet (CNS), inkludert opioider, bør følges nøye mht. tegn på CNS-depresjon, som søvnighet, sedasjon og respirasjonsdepresjon. Pasienter som bruker gabapentin og morfin samtidig, kan få økte konsentrasjoner av gabapentin. Dosen av gabapentin eller CNS-dempende legemidler (inkludert opioider) som gis samtidig bør reduseres til et hensiktsmessig nivå (se pkt. 4.5).

Forsiktighet skal utvises ved forskriving av gabapentin samtidig med opioider pga. risiko for CNS-depresjon. I en populasjonsbasert, observerende nøstet kasus-kontrollstudie av opioidbrukere, ble samtidig forskrivning av opioider og gabapentin forbundet med en økt risiko for opioidrelatert død, sammenlignet med bruk av opioidforskrevet bruk alene (justert oddsratio [aOR], 1,49 [95 % KI, 1,18 til 1,88, $p < 0,001$]).

Respirasjonsdepresjon

Gabapentin har blitt forbundet med alvorlig respirasjonsdepresjon. Pasienter med nedsatt lungefunksjon, respiratorisk eller nevrologisk sykdom, redusert nyrefunksjon, samtidig bruk av CNS-depressive midler og eldre kan ha høyere risiko for å oppleve denne alvorlige bivirkningen. Dosejusteringer kan være nødvendig hos disse pasientene.

Eldre (over 65 år)

Det er ikke utført systematiske studier med gabapentin hos pasienter over 65 år. I en dobbeltblindet studie på pasienter med nevropatisk smerte, oppstod søvnighet, perifert ødem og asteni i noe større grad hos pasienter over 65 år sammenlignet med yngre pasienter. Bortsett fra disse funnene tyder ikke kliniske studier på at gabapentin har annen bivirkningsprofil i denne aldersgruppen enn det som er observert hos yngre pasienter.

Pediatrisk populasjon

Effekten av langtidsbehandling med gabapentin (mer enn 36 uker) på læring, intelligens og utvikling hos barn og ungdom er ikke tilstrekkelig studert. Fordelene ved langtidsbehandling må derfor vurderes opp mot den mulige risiko av slik behandling.

Misbruk, misbrukspotensial og avhengighet

Gabapentin kan forårsake legemiddelavhengighet, som kan oppstå ved terapeutiske doser. Det har blitt rapportert om tilfeller av misbruk og tilsiktet feilbruk. Pasienter med rus-/legemiddelmisbruk i anamnesen kan ha høyere risiko for misbruk, tilsiktet feilbruk og avhengighet av gabapentin, og gabapentin bør brukes med forsiktighet hos slike pasienter. Før gabapentin foreskrives, bør pasientens risiko for misbruk, tilsiktet feilbruk og avhengighet vurderes nøye.

Pasienter som behandles med gabapentin, bør overvåkes for symptomer på misbruk, tilsiktet feilbruk og avhengighet av gabapentin, som toleranseutvikling, doseeskalering og legemiddelsøkende atferd.

Seponeringssymptomer

Etter seponering av korttids- og langtidsbehandling med gabapentin er det observert seponeringssymptomer. Seponeringssymptomer kan oppstå kort tid etter seponering, vanligvis innen 48 timer. De hyppigst rapporterte symptomene inkluderer angst, søvnløshet, kvalme, smerter, svette, skjelving, hodepine, depresjon, føle seg unormal, svimmelhet og sykdomsfølelse. Forekomsten av

seponeringssymptomer etter seponering av gabapentin kan indikere legemiddelavhengighet (se pkt. 4.8). Pasienten bør informeres om dette ved oppstart av behandlingen. Dersom gabapentin skal seponeres, anbefales det at dette gjøres gradvis over minst 1 uke uavhengig av indikasjonen (se pkt. 4.2).

Laboratorietester

Falske positive resultater kan ved bruk av dipstick-tester ses ved semikvantitative bestemmelser av total mengde protein i urinen. Det anbefales derfor at positiv dipstick-test verifiseres ved bruk av metoder som baseres på andre analytiske prinsipper, som Biuret-metoden, turbidimetri eller fargebindingsmetoder. Eventuelt kan disse alternative metodene brukes ved oppstart.

Gabapentin Teva 300 mg kapsel, hard

Hjelpestoffer

Paraoransje (E110)

Kan forårsake allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det finnes spontanrapporter og publiserte rapporter om respirasjonsdepresjon, sedasjon og død assosiert med bruk av gabapentin når det tas samtidig med CNS-dempende midler, inkludert opioider. I noen av disse rapportene anså forfatterne at det var en spesiell risiko forbundet med kombinasjonen av gabapentin og opioider hos svake pasienter, eldre, pasienter med alvorlige underliggende respirasjonssykdommer, med polyfarmasi og hos personer med lidelser knyttet til rusmisbruk.

I en studie hos friske frivillige (n=12) der 60 mg morfinkapsel med kontrollert frisetting ble gitt 2 timer før en 600 mg kapsel gabapentin, økte gjennomsnittlig AUC for gabapentin med 44 % sammenlignet med gabapentin administrert uten morfin. Pasienter som får samtidig behandling med opioider, bør derfor følges nøye mht. tegn på CNS-depresjon slik som søvnighet, sedasjon og respirasjonsdepresjon, og gabapentin- eller opioiddosen bør reduseres tilstrekkelig.

Det er ikke observert interaksjoner mellom gabapentin og fenobarbital, fenytoin, valproinsyre eller karbamazepin.

Farmakokinetikken til gabapentin ved steady-state er lik hos friske og pasienter med epilepsi som får et av disse antiepileptika.

Samtidig inntak av gabapentin og orale prevensjonsmidler som inneholder noretindron og/eller etinylestradiol, påvirker ikke farmakokinetikken ved steady-state for noen av stoffene.

Samtidig inntak av gabapentin og antacida som inneholder aluminium og magnesium, reduserer biotilgjengeligheten av gabapentin med inntil 24 %. Det anbefales at gabapentin inntas tidligst 2 timer etter administrasjon av antacida.

Renal utskillelse av gabapentin påvirkes ikke av probenecid.

Den begrensede reduksjonen i renal utskillelse av gabapentin som er sett ved samtidig inntak av cimetidin, forventes ikke å ha klinisk relevans.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Risiko forbundet med epilepsi og antiepileptika generelt

Risikoen for medfødte misdannelser er økt med en faktor på 2-3 ganger hos barn av mødre som behandles med et antiepileptisk legemiddel. Hyppigst rapportert er leppespalte, kardiovaskulære misdannelser og nevralrørsdefekter. Behandling med flere antiepileptika samtidig kan være assosiert med en høyere risiko for medfødte misdannelser enn monoterapi. Det er derfor viktig at monoterapi alltid benyttes hvis mulig. Råd fra spesialist bør gis til kvinner med stor sannsynlighet for å bli gravide, eller som er i fertil alder, og behovet for antiepileptisk behandling bør revurderes når en kvinne planlegger å bli gravid. Brå seponering av antiepileptisk behandling kan føre til gjennombruddsanfall som kan ha alvorlige konsekvenser for både mor og barn og bør ikke foretas. I sjeldne tilfeller er det observert forsinket utvikling hos barn av mødre med epilepsi. Det er ikke mulig å avgjøre om den forsinkede utviklingen skyldes genetiske eller sosiale faktorer, epilepsi hos mor eller den antiepileptiske behandlingen.

Risiko knyttet til gabapentin

Gabapentin krysser placenta hos mennesker.

Det foreligger ingen eller begrenset mengde data vedrørende bruk av gabapentin hos gravide kvinner.

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Mulig risiko for mennesker er ukjent. Gabapentin skal ikke brukes under graviditet dersom ikke den potensielle fordelen for moren klart oppveier den potensielle risikoen for fosteret.

Det kan ikke konkluderes med sikkerhet om gabapentin er kausalt assosiert med økt risiko for kongenitale misdannelser når det gis under graviditet. I de rapporterte graviditeter har det foreligget epilepsi i seg selv og samtidig administrasjon av flere antiepileptiske legemidler.

Neonatalt abstinenssyndrom har blitt rapportert hos nyfødte eksponert *in utero* for gabapentin. Samtidig eksponering for gabapentin og opioider under graviditet kan øke risikoen for neonatal abstinenssyndrom. Nyfødte bør overvåkes nøye.

Amming

Gabapentin utskilles i morsmelk hos mennesker. Fordi påvirkning av barnet er ukjent skal forsiktighet utvises når gabapentin gis til ammende kvinner. Gabapentin skal kun administreres til ammende kvinner hvis fordelen klart oppveier risikoen.

Fertilitet

Dyrestudier indikerer ingen effekt på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Gabapentin kan ha liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Gabapentin påvirker sentralnervesystemet og kan gi søvnighet, svimmelhet eller andre relaterte symptomer. Selv om de eventuelt er av liten eller moderat grad kan disse bivirkningene være potensielt farlige for pasienter som kjører bil eller bruker maskiner. Dette gjelder spesielt i begynnelsen av behandlingen og etter doseøkning.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger som er observert under kliniske studier utført ved epilepsi (adjuvant og monoterapi) og nevropatisk smerte, er presentert nedenfor, i en samlet liste etter organklasse og frekvens: svært

vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$). Bivirkninger observert med ulik frekvens i kliniske studier er oppført under den høyest rapporterte frekvensen. I tillegg er det rapportert om reaksjoner etter markedsføringstidspunktet og disse er satt inn som ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data) i kursiv i listen nedenfor.

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklassesystem Bivirkninger

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Svært vanlige: Virusinfeksjoner

Vanlige: Pneumoni, luftveisinfeksjon, urinveisinfeksjon, infeksjon, mellomørebetennelse

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Vanlige: Leukopeni

Ikke kjent: *Trombocytopeni*

Forstyrrelser i immunsystemet

Mindre vanlige: Allergiske reaksjoner (f.eks. urtikaria)

Ikke kjent: *Hypersensitivitetssyndrom (en systemisk reaksjon med ulike symptomer som feber, utslett, hepatitt, lymfadenopati, eosinofili og eventuelt også andre tegn og symptomer), anafylaksi (se pkt. 4.4)*

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Vanlige: Anoreksi, økt appetitt

Mindre vanlige: Hyperglykemi (oftest observert hos pasienter med diabetes)

Sjeldne: Hypoglykemi (oftest observert hos pasienter med diabetes)

Ikke kjent: *Hyponatremi*

Psykiatriske lidelser

Vanlige: Fiendtlighet, forvirring og følelsesmessig labilitet, depresjon, angst, nervøsitet, unormal tankegang

Mindre vanlige: Agitasjon

Ikke kjent: *Selv mordstanker, hallusinasjoner, legemiddelavhengighet*

Nevrologiske sykdommer

Svært vanlige: Somnolens, svimmelhet, ataksi

Vanlige: Kramper, hyperkinesi, taleforstyrrelser, hukommelsestap, tremor, søvnløshet, hodepine, fornemmelse av prikking i huden, nedsatt berøringssans, unormal koordinasjon, nystagmus, forsterkede, nedsatte eller fraværende reflekser

Mindre vanlige: Hypokinesi, mental svekkelse

Sjeldne: Bevisstløshet

Ikke kjent: *Andre bevegellesforstyrrelser (f.eks. choreoatetose, dyskinesi og dystoni)*

Øyesykdommer

Vanlige: Synsforstyrrelser som synssvekkelse, dobbeltsyn

Sykdommer i øre og labyrint

Vanlige: Vertigo

Ikke kjent: *Tinnitus*

Hjertesykdommer

Mindre vanlige: Palpasjoner

Karsykdommer

Vanlige: Hypertensjon, vasodilatasjon

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Vanlige: Dyspné, bronkitt, faryngitt, hoste, rhinitt

Sjeldne: Respirasjonsdepresjon

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: Oppkast, kvalme, tannmisdannelser, tannkjøttbetennelse, diaré, abdominal smerte, dyspepsi, forstoppelse, tørrhet i munn eller hals, flatulens

Mindre vanlige: dysfagi

Ikke kjent: *Pankreatitt*

Sykdommer i lever og galleveier

Ikke kjent: *Hepatitt, gulsott*

Hud – og underhudssykdommer

Vanlige: Ansiktsødem, purpura, oftest beskrevet som blåmerker etter skade, utslett, pruritus, akne

Ikke kjent: *Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, angioødem, erythema multiforme, alopesi, legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (se pkt. 4.4).*

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Vanlige: Artralgi, myalgi, ryggsmarter, muskelrykninger

Ikke kjent: *Rabdomyolyse, myoklonus*

Sykdommer i nyre og urinveier

Ikke kjent: *Akutt nyresvikt, urininkontinens*

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Vanlige: Impotens

Ikke kjent: *Brysthypertrofi, gynekomasti, seksuell dysfunksjon (inkluderer endringer i libido, ejakulasjonsproblemer og anorgasme)*

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Svært vanlige: Fatigue, feber

Vanlige: Perifert ødem, unormal gange, asteni, smerte, utilpasshet, influensasyndrom

Mindre vanlige: Generalisert ødem

Ikke kjent: *Seponeringsreaksjoner*, brystsmarter. Plutselig uforklarlig død er rapportert uten at relasjonen til behandling med gabapentin er klarlagt*

Undersøkelser

Vanlige: Redusert antall hvite blodlegemer, vektøkning

Mindre vanlige: Forhøyede leverfunksjonsverdier ASAT, ALAT og bilirubin

Ikke kjent: *Økt kreatin-fosfokinase i blodet*

Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer

Vanlige: Skade ved uhell, fraktur, hudavskrapning

Mindre vanlige: Fallulykke

*Etter seponering av korttids- og langtidsbehandling med gabapentin er det observert seponeringssymptomer. Seponeringssymptomer kan oppstå kort tid etter seponering, vanligvis innen 48 timer. De hyppigst rapporterte symptomene inkluderer angst, søvnløshet, kvalme, smerter, svette, skjelving, hodepine, depresjon, føle seg unormal, svimmelhet og sykdomsfølelse (se pkt. 4.4). Forekomsten av seponeringssymptomer etter seponering av gabapentin kan indikere

legemiddelavhengighet (se pkt. 4.8). Pasienten bør informeres om dette ved oppstart av behandlingen. Dersom gabapentin skal seponeres, anbefales det at dette gjøres gradvis over minst 1 uke uavhengig av indikasjonen (se pkt. 4.2).

Tilfeller av akutt pankreatitt er rapportert under behandling med gabapentin. Årsakssammenhengen med gabapentin er uklar (se pkt. 4.4).

Hos pasienter som får behandling med hemodialyse ved terminal nyresvikt, er det blitt rapportert om myopati med økt nivå av kreatinkinase.

Luftveisinfeksjoner, mellomørebetennelse, kramper og bronkitt er bare rapportert i kliniske studier hos barn. I tillegg ble aggressiv oppførsel og hyperkinesi rapportert hyppig i kliniske studier hos barn.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Akutt livstruende toksisitet er ikke observert ved overdosering av gabapentin med opptil 49 g. Symptomer på overdosering er svimmelhet, dobbeltsyn, utydelig tale, døsighet, bevisstløshet, letargi og mild diaré. Samtlige pasienter ble fullstendig restituert etter støttende behandling. Redusert absorpsjon av gabapentin ved høyere doser kan begrense absorpsjonen ved tidspunktet for overdoseringen og derfor minimere toksisiteten ved overdoser.

Overdose med gabapentin og spesielt ved kombinasjon med andre CNS-hemmende legemidler kan føre til koma.

Erfaringsmessig er det ikke behov for hemodialyse selv om gabapentin kan fjernes på denne måten. Hemodialyse kan likevel være indisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Gabapentin i doser på inntil 8000 mg/kg hos mus og rotter har ikke gitt grunnlag for å fastslå en oral dødelig dose. Tegn på akutt toksisitet hos dyr inkluderte ataksi, anstrengt pust, ptose, redusert aktivitet eller eksitasjon.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiepileptika, ATC-kode: N03A X12

Virkningsmekanisme

Gabapentin passerer lett inn i hjernen og forhindrer anfall i flere dyremodeller for epilepsi. Gabapentin har ikke affinitet til verken GABAA- eller GABAB-reseptorer, og endrer heller ikke metabolismen av GABA. Det binder seg ikke til andre nevrotransmittere i hjernen, og interagerer ikke med natriumkanaler. Gabapentin binder seg med høy affinitet til $\alpha 2\delta$ - (alfa-2-delta-) subenheten av spenningsavhengige kalsiumkanaler, og det er antatt at bindingen til $\alpha 2\delta$ -subenheten kan være medvirkende til at gabapentin har en forebyggende effekt på anfall hos dyr. Brede panelundersøkelser antyder ikke andre legemiddelmål enn $\alpha 2\delta$.

Resultater fra flere prekliniske modeller viser at den farmakologiske aktiviteten til gabapentin kan bli overført via binding til $\alpha 2\delta$ gjennom en reduksjon i utskillelse av eksitatoriske nevrotransmittere i regioner av sentralnervesystemet. Denne typen aktivitet kan danne grunnlaget for gabapentins

anfallsforebyggende virkning. Betydningen disse ulike virkningene av gabapentin kan ha for den antiepileptiske effekten hos mennesker, er ikke klarlagt.

Gabapentin har også vist seg å være effektivt i flere prekliniske dyremodeller for smerte. Spesifikk binding av gabapentin til $\alpha 2\delta$ -subenheten antas å resultere i flere ulike virkninger som kan være årsaken til den smertestillende virkningen i dyremodeller. Den smertestillende virkningen av gabapentin kan foregå både i ryggraden og i høyere hjernesentra gjennom interaksjon med nedadgående smertehemmende nervefibre. Betydningen av disse prekliniske egenskapene for den kliniske virkningen hos mennesker er ukjent.

Klinisk effekt og sikkerhet

En klinisk studie av adjuvant behandling av partielle epilepsianfall hos barn fra 3 til 12 år viste en numerisk, men ikke statistisk signifikant forskjell i 50 % responsfrekvens i favør av gabapentingruppen sammenlignet med placebo. Ytterligere post-hoc-analyser av responsfrekvenser med hensyn til alder viste ingen statistisk signifikant effekt av alder, verken som kontinuerlig eller dikotom variabel (aldersgruppe 3-5 år og 6-12 år). Data fra denne ekstra post-hoc-analysen er oppsummert i tabellen nedenfor:

Respons (≥ 50 % forbedret) av behandling og alder MITT*-populasjon			
Aldersgruppe	Placebo	Gabapentin	P-Verdi
< 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 modifiserte "intention to treat"(MITT)-populasjonen var definert som alle pasienter som ble randomisert til studiemedisin som også hadde evaluerbare anfallsdagbøker i 28 dager i både baseline- og de dobbeltblindete fasene.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Maksimal plasmakonsentrasjon av gabapentin nås i løpet av 2 til 3 timer etter oral administrasjon. Biotilgjengeligheten av gabapentin viser tendens til å reduseres ved økt dose. Absolutt biotilgjengelighet av en 300 mg kapsel er ca. 60 %. Mat, inkludert fettrik diett, har ikke klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken til gabapentin.

Farmakokinetikken til gabapentin påvirkes ikke av gjentatt administrering. Selv om plasmakonsentrasjonen av gabapentin vanligvis lå mellom 2 $\mu\text{g/ml}$ og 20 $\mu\text{g/ml}$ i kliniske studier, kan ikke disse konsentrasjonene predikere sikkerhet og effekt. Farmakokinetiske parametere er oppgitt i tabell 3.

Tabell 3 Sammendrag av gabapentins gjennomsnittlige (% c.v.) farmakokinetiske parametere ved steady-state etter dosering hver 8. time

Farmakokinetisk parameter	300 mg (n =7)		400 mg (n= 14)		800 mg (n=14)	
	Gj.snitt	%CV	Gj.snitt	%CV	Gj.snitt	%CV
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	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) ($\mu\text{g}\cdot\text{time/ml}$)	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
$A_e\%$ (%)	NA	NA	47,2	(25)	34,4	(37)

C_{max} = maksimal steady-state plasmakonsentrasjon

t_{max} = tid til C_{max}

$t_{1/2}$ = eliminasjonshalveringstiden

$AUC_{(0-8)}$ = Steady-state område under plasmakonsentrasjons-tidskurven fra perioden 0 til 8 timer etter dosering

A_e % = Prosent av dosen som skilles ut uforandret i urin fra perioden 0 til 8 timer etter dosering

NA = Ikke tilgjengelig

Distribusjon

Gabapentin bindes ikke til plasmaproteiner og har et distribusjonsvolum tilsvarende 57,7 liter. Hos pasienter med epilepsi er gabapentinkonsentrasjonen i cerebrospinalvæsken (CSF) ca. 20 % av korresponderende laveste plasmakonsentrasjon ved steady-state. Gabapentin er til stede i morsmelk hos ammende kvinner.

Biotransformasjon

Det finnes ikke holdepunkter for at gabapentin metaboliseres hos mennesker. Gabapentin induserer ikke de ulike oksidative enzymene i leveren som er ansvarlig for legemiddelmetabolisme.

Eliminasjon

Gabapentin utskilles uforandret og kun gjennom renal ekskresjon. Eliminasjonshalveringstiden for gabapentin er uavhengig av dose og er gjennomsnittlig 5 til 7 timer.

Hos eldre pasienter og pasienter med nedsatt nyrefunksjon er plasmaclearance for gabapentin redusert. Eliminasjonshastighetskonstanten, plasmaclearance og renal clearance er direkte proporsjonale med kreatininclearance for gabapentin.

Gabapentin kan fjernes fra plasma ved hemodialyse. Dosejustering anbefales for pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller som gjennomgår hemodialyse (se pkt. 4.2).

Farmakokinetikken til gabapentin hos barn ble undersøkt hos 50 friske individer fra 1 måned til 12 år. Generelt var plasmakonsentrasjonen av gabapentin hos barn > 5 år tilsvarende den hos voksne ved dosering basert på mg/kg.

I en farmakokinetisk studie med 24 friske barn i alderen 1 måned til 48 måneder ble det observert ca. 30 % lavere eksponering (AUC), lavere C_{max} og høyere clearance per kg kroppsvekt sammenlignet med data tilgjengelig hos barn eldre enn 5 år.

Linearitet/ikke-linearitet

Biotilgjengeligheten av gabapentin (andel av absorbert dose) reduseres med økt dose, noe som indikerer ikke-linearitet i forhold til farmakokinetiske parametere som parametere for biotilgjengelighet (F) f.eks. A_e %, CL/F , Vd/F . Elimineringsfarmakokinetikk (farmakokinetiske parametere som ikke inkluderer F slik som CL_r og $T_{1/2}$), beskrives best ved lineær farmakokinetikk. Plasmakonsentrasjoner ved steady-state av gabapentin er forutsigbare ut fra enkeltdosedata.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Karsinogenitet

Gabapentin ble gitt i forblendingen til mus og rotter i to år. Mus ble gitt dosene 200, 600 og 2000 mg/kg/dag og rotter dosene 250, 1000 og 2000 mg/kg/dag. En statistisk signifikant økning i forekomsten av tumorer i acinøse celler i pankreas ble funnet kun hos hannrotter ved den høyeste dosen. Maksimal plasmakonsentrasjon av legemidlet hos rotter ved dosen 2000 mg/kg/dag er 10 ganger høyere enn plasmakonsentrasjonen hos mennesker ved dosering 3600 mg/dag. Tumorene i acinøse celler i pankreas hos hannrotter var av lavgradig malignitet og påvirket ikke overlevelsen. Tumorene metastaserte ikke og invaderte ikke omkringliggende vev og var tilsvarende de sett i samtidige kontroller. Betydningen av tumorer i acinøse celler i pankreas hos hannrotter og karsinogen risiko hos mennesket er ikke kjent.

Mutagenese

Gabapentin har ikke vist gentoksisk potensiale og var ikke mutagent i *in vitro*-standardanalyser med bakterielle eller mammalske celler. Gabapentin induerte ikke strukturelle kromosomendringer i mammalske celler *in vitro* eller *in vivo* og induerte ikke dannelsen av mikrokjerner i benmargen hos hamstere.

Nedsatt fertilitet

Ingen bivirkninger er observert mht. fertilitet eller reproduksjon hos rotter i doser opptil 2000 mg/kg (ca. fem ganger maksimal daglig dose for mennesker på basis av mg/m² av kroppsoverflateareal).

Teratogene effekter

Sammenlignet med kontroller, økte ikke gabapentin forekomsten av misdannelser hos avkommet til mus, rotter eller kaniner ved doser opptil henholdsvis 50, 30 og 25 ganger human daglig dose på 3600 mg (henholdsvis fire, fem eller åtte ganger human daglig dose på basis av mg/m²).

Gabapentin induerte forsinket ossifikasjon av skalle, ryggrad, forbein og bakben hos gnagere. Dette indikerer føtal vekstretardasjon. Effektene forekom hos avkom når drektige mus fikk orale doser på 1000 eller 3000 mg/kg/dag under organogenesen og hos avkom når rotter fikk 2000 mg/kg før og under parringen og gjennom hele drektighetsperioden. Disse dosene er ca. 1 til 5 ganger høyere enn human dose på 3600 mg basert på mg/m².

Ingen effekter ble observert hos avkom når drektige mus fikk 500 mg/kg/dag (ca. ½ gang human daglig dose på basis av mg/m²).

En økt forekomst av hydroureter og/eller hydronefroze ble observert hos avkom når rotter fikk 2000 mg/kg/dag i en fertilitets- og generell reproduksjonsstudie, 1500 mg/kg/dag i en teratogenitetsstudie og 500, 1000 og 2000 mg/kg/dag i en perinatal- og postnatalstudie. Betydningen av disse funnene er ikke kjent, men de har blitt assosiert med forsinket utvikling. Dosene er ca. 1 til 5 ganger høyere enn human dose på 3600 mg basert på mg/m².

I en teratogenitetsstudie med kaniner ble det observert økt forekomst av føtalt tap, som oppstod hos drektige kaniner etter implantasjon ved dosene 60, 300 og 1500 mg/kg/dag gitt under organogenesen. Disse dosene er ca. 0,3 til 8 ganger høyere enn human daglig dose på 3600 mg basert på mg/m². Sikkerhetsmarginene er utilstrekkelige når det gjelder å utelukke risikoen av disse effektene hos mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Gabapentin Teva 100 mg kapsel, hard:

Kapselinnhold:

Talkum

Maisstivelse, pregelatinisert (mais)stivelse

Kapsel topp/bunn:

Gelatin

Jernoksid, svart (E172)

Titandioksid (E171)

Trykksverte:

Skjellakk

Jernoksid, svart (E172)

Propylenglykol

Gabapentin Teva 300 mg kapsel, hard:

Kapselinnhold:

Talkum

Maisstivelses, pregelatinisert

Kapsel topp/bunn:

Gelatin

Erytrosin (E127)

Paraoransje (E110)

Titandioksid (E171)

Trykksverte:

Skjellakk

Jernoksid, svart (E172)

Propylenglykol

Gabapentin Teva 400 mg kapsel, hard:

Kapselinnhold:

Talkum

Maisstivelse, pregelatinisert

Kapsel topp/bunn:

Gelatin

Jernoksid, svart (E172)

Jernoksid, rødt (E172)

Jernoksid, gult (E172)

Titandioksid (E171)

Trykksverte:

Skjellakk

Jernoksid, svart (E172)

Propylenglykol

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalemballasjen. Hold blisteret i ytterkartongen.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Gjennomsiktige eller hvite ugjennomsiktige PVC/PVdC-aluminium blistere.

Gabapentin Teva 100 mg kapsel, hard

Pakningsstørrelser: 10, 20, 28, 50, 90, 100, 200 (4 x 50), 500 (10 x 50) eller 1000 (20 x 50) kapsler, harde.

Gabapentin Teva 300 mg kapsel, hard

Pakningsstørrelser: 10, 20, 28, 50, 90, 100, 200 (2 x 100), 500 (10 x 50) eller 1000 (20 x 50) kapsler, harde.

Gabapentin Teva 400 mg kapsel, hard

Pakningsstørrelser: 10, 20, 28, 30, 50, 90, 100, 200 (2 x 100), 500 (10 x 50) eller 1000 (20 x 50) kapsler, harde.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva Sweden AB
Box 1070
Helsingborg
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

MTnr.:
100 mg: 2002-00085
300 mg: 2002-00086
400 mg: 2002-00087

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21.03.2003
Dato for siste fornyelse: 19.03.2008

10. OPPDATERINGSDATO

12.01.2023