

1. LEGEMIDLETS NAVN

Gabapentin Accord 100 mg harde kapsler
Gabapentin Accord 300 mg harde kapsler
Gabapentin Accord 400 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver 100 mg hard kapsel inneholder 100 mg gabapentin.
Hver 300 mg hard kapsel inneholder 300 mg gabapentin.
Hver 400 mg hard kapsel inneholder 400 mg gabapentin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard

Gabapentin Accord 100 mg harde kapsler: Ugjennomsiktige hvite harde gelatinkapsler som inneholder hvitt til offwhite pulver, størrelse "3", omtrent 15,40 til 16,20 mm lange, med "G 100" trykt på kapselhetten med blått blekk.

Gabapentin Accord 300 mg harde kapsler: Ugjennomsiktige gule harde gelatinkapsler som inneholder hvitt til offwhite pulver, størrelse "1", omtrent 18,90 til 19,70 mm lange, med "G 300" trykt på kapselhetten med blått blekk.

Gabapentin Accord 400 mg harde kapsler: Ugjennomsiktige oransje harde gelatinkapsler som inneholder hvitt til offwhite pulver, størrelse "0", omtrent 21,00 til 21,80 mm lange, med "G 400" trykt på kapselhetten med blått blekk.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1. Indikasjoner

Epilepsi

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

Gabapentin er indisert som monoterapi ved behandling av epilepsi med partielle anfall med og uten sekundær generalisering hos voksne og barn fra 12 år (se pkt. 5.1).

Behandling av perifere nevropatiske smerter

Gabapentin er indisert for behandling av perifere nevropatiske smerter, for eksempel smertefull diabetisk nevropati og postherpetisk nevralgi hos voksne.

4.2. Dosering og administrasjonsmåte

Tabell 1 viser anbefalt dosetitreringsskjema for alle indikasjoner ved oppstart av behandling hos voksne og ungdom fra 12 år. Dosering for barn under 12 år er angitt under en egen undertittel 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 gjeldende klinisk praksis er det anbefalt at gabapentin seponeres gradvis over minst 1 uke, uavhengig av indikasjonen.

Epilepsi

Epilepsi krever vanligvis 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/døgn. Behandling kan startes ved å titrere dosen som beskrevet i tabell 1 eller ved å gi 300 mg tre ganger daglig (TID) på dag 1. Deretter, avhengig av respons og tolerabilitet hos den enkelte pasient, kan dosen økes med 300 mg/døgn hver 2.-3. dag opptil en maksimal dose på 3600 mg/døgn. Langsommere titrering av gabapentindosen kan være nødvendig for enkelte pasienter. Det må brukes minst 1 uke på opptitrering til en dose på 1800 mg/døgn, minst 2 uker på opptitrering til en dose på 2400 mg/døgn, og minst 3 uker på opptitrering til en dose på 3600 mg/døgn. Doser på opptil 4800 mg/døgn er godt tolerert i åpne kliniske langtidsstudier. Den totale døgndosen skal fordeles på tre enkeltdoser. For å forhindre gjennombruddsanfall skal ikke maksimalt tidsintervall mellom dosene overskride 12 timer.

Barn fra 6 år:

Startdosen bør ligge mellom 10 og 15 mg/kg/døgn, og effektiv dose oppnås ved å opptitrere i løpet av en periode på ca. tre dager. Den effektive dosen med gabapentin hos barn fra 6 år og eldre ligger mellom 25 og 35 mg/kg/døgn. Doser på opptil 50 mg/kg/døgn har vært godt tolerert i en kliniske langtidsstudier. Den totale døgndosen skal deles inn i tre enkeltdoser med maksimalt 12 timers tidsintervall mellom hver dose.

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

Perifere nevropatiske smerter

Voksne

Behandlingen kan startes ved å titrere dosen som beskrevet i tabell 1. Alternativt kan startdosen 900 mg/døgn gis fordelt på tre like doser. Deretter, basert på pasientens individuelle respons og tolerabilitet, kan dosen økes ytterligere med 300 mg/døgn hver 2.-3. dag opptil en maksimal dose på 3600 mg/døgn. Langsommere titrering av gabapentindosen kan være nødvendig for enkelte pasienter. Det må gå minst 1 uke for å nå en dose på 1800 mg/døgn, minst 2 uker for å nå en dose på 2400 mg/døgn, og minst 3 uker for å nå en dose på 3600 mg/døgn.

Ved behandling av perifere nevropatiske smerter, som for eksempel smertefull diabetisk nevropati og postherpetisk nevralgi, er ikke effekt og sikkerhet undersøkt i kliniske studier for behandlingsperioder på over 5 måneder. Dersom en pasient trenger behandling av perifere nevropatiske smerter i mer enn 5 måneder, bør behandlende lege vurdere pasientens kliniske tilstand og vurdere behov for tilleggsbehandling.

Instruksjon for alle indikasjonsområder

Hos pasienter med dårlig allmenntilstand, som for eksempel lav kroppsvekt eller etter organtransplantasjon osv., skal dosen opptitreres langsommere, ved å bruke enten mindre dosesøkninger 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 som får hemodialyse. Gabapentin Accord 100 mg kan brukes for å følge doseringsanbefalinger for pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Tabell 2	
GABAPENTINDOSERING HOS VOKSNE BASERT PÅ NYREFUNKSJON	
Kreatininclearance (ml/min.)	Total døgndose ^a (mg/døgn)
≥ 80	900-3600
50-79	600-1800
30-49	300-900
15-29	150 ^b -600
< 15 ^c	150 ^b -300

^a Total døgndose bør fordeles på tre doser. Dosereduksjon skal benyttes hos 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., skal døgndosen reduseres proporsjonalt med kreatininclearance (f.eks. pasienter med en kreatininclearance på 7,5 ml/min. bør få halvparten av døgndosen som pasienter med en kreatininclearance på 15 ml/min får).

Bruk hos pasienter som gjennomgår hemodialyse

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

For pasienter med nedsatt nyrefunksjon som får hemodialyse, bør vedlikeholdsdosen med gabapentin være basert på doseringsanbefalingene i tabell 2. I tillegg til vedlikeholdsdosen anbefales en ekstra dose på 200 til 300 mg etter hver 4. time med hemodialyse.

Administrasjonsmåte

Til peroral bruk.

Gabapentin kan tas med eller uten mat, og kapslene skal 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

Selv mordstanker og selvmordsrelatert atferd

Selvordstanker og selvmordsrelatert atferd er rapportert hos pasienter behandlet med antiepileptika ved flere indikasjoner. En metaanalyse av randomiserte placebokontrollerte studier av antiepileptika har også vist en lett økning av selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd. 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 kontakte medisinsk hjelp dersom tegn på selvmordstanker eller selvmordsrelatert atferd oppstår. Pasienter skal overvåkes for tegn på selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd, og nødvendig behandling skal vurderes. Det bør vurderes å avbryte behandling med gabapentin ved tegn på selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd.

Anafylaksi

Gabapentin kan forårsake anafylaksi. Tegn og symptomer i rapporterte tilfeller omfatter blant annet pustevansker, opphovning av lepper, hals og tunge, og hypotensjon som krever akutt behandling. Pasienter skal instrueres om å seponere gabapentin og umiddelbart søke medisinsk hjelp dersom de opplever tegn eller symptomer på anafylaksi (se pkt. 4.8).

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 finnes holdepunkter for tilbakefall av epileptiske anfall med gabapentin, kan brå seponering av antikonvulsiva hos epileptiske pasienter utløse status epilepticus (se pkt. 4.2).

I likhet med andre antiepileptika, kan enkelte pasienter oppleve en økning i anfallshyppighet eller nye typer anfall 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 som effektivt mot primære generaliserte anfall, for eksempel absenser, og kan hos enkelte pasienter forverre disse anfallene. Gabapentin skal derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med blandede anfall, inkludert absenser.

Gabapentinbehandling er forbundet med svimmelhet og søvnighet, som kan øke forekomsten av ulykkesrelaterte personskader (fall). Etter markedsføring er det også rapportert forvirring, tap av bevissthet og nedsatt mental kapasitet. Pasienter skal derfor rådes om å være forsiktige inntil de er kjent med de potensielle effektene av legemidlet.

Samtidig bruk med opioider og andre CNS-dempende legemidler

Pasienter som trenger samtidig behandling med legemidler som har en dempende effekt på sentralnervesystemet (CNS), inkludert opioider, skal observeres nøye for 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 forskrivning 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 et opioid 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, nedsatt 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 hos pasienter med nevropatiske smerter, forekom søvnighet, perifert ødem og asteni med noe større grad hos pasienter over 65 år, sammenlignet med yngre pasienter. Bortsett fra disse funnene tyder det ikke kliniske studier på at gabapentin har en annen bivirkningsprofil i denne aldersgruppen enn det som er observert hos yngre pasienter.

Pediatrik populasjon

Effektene av langtidsbehandling (mer enn 36 uker) med gabapentin på læring, intelligens og utvikling hos barn og ungdom, er ikke tilstrekkelig studert. Fordelene ved langtidsbehandling må derfor vurderes opp mot de mulige risikoene ved 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 skal brukes med forsiktighet hos slike pasienter. Før gabapentin foreskrives, skal pasientens risiko for misbruk, tilsiktet feilbruk og avhengighet vurderes nøye.

Pasienter som behandles med gabapentin, skal 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 skal 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).

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 skal 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.

Laboratorietester

Falskt positive resultater kan oppnås ved bruk av teststrimmelprøver ved semikvantitative bestemmelser av total mengde protein i urinen. Det er derfor anbefalt å bekrefte et slikt positivt resultat ved bruk av metoder basert på andre analyseprinsipper, for eksempel Biuretmetoden, turbidimetri eller fargebindingsmetoder. Eventuelt kan disse alternative metodene brukes ved oppstart.

Hjelpetoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver kapsel, og er så godt som “natriumfritt”.

4.5. Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det finnes spontane og publiserte rapporter om respirasjonsdepresjon, sedasjon og død forbundet med bruk av gabapentin når det tas samtidig med CNS-dempende midler, inkludert opioider. I enkelte av disse rapportene ble det vurdert av forfatterne å være en spesiell risiko knyttet til 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 som involverte friske frivillige (N=12), der en 60 mg morfinkapsel med modifisert frisetting ble gitt 2 timer før en 600 mg gabapentinkapsel, økte gjennomsnittlig AUC for gabapentin med 44 %, sammenlignet med gabapentin gitt uten morfin. Pasienter som får samtidig behandling med opioider skal derfor observeres nøye for tegn på CNS-depresjon, for eksempel søvnighet, sedasjon og respirasjonsdepresjon, og gabapentin- eller opioiddosen skal reduseres ved behov.

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

Farmakokinetikken til gabapentin ved steady-state er lik hos friske frivillige og pasienter med epilepsi som får slike antiepileptika.

Samtidig administrasjon av gabapentin og p-piller som inneholder noretindron og/eller etinyløstradiol, påvirker ikke farmakokinetikken ved steady-state for noen av disse.

Samtidig administrasjon av gabapentin og antacida som inneholder aluminium og magnesium reduserer biotilgjengeligheten til gabapentin opptil 24 %. Det er anbefalt at gabapentin tas tidligst 2 timer etter administrasjon av antacida.

Renal utskillelse av gabapentin påvirkes ikke av probenecid.

En lett reduksjon av renal utskillelse av gabapentin som er observert ved samtidig administrasjon med 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 fra mødre behandlet med et antiepileptikum. De hyppigst rapporterte er leppespalte, kardiovaskulære misdannelser og nevrallrørsdefekter. Siden behandling med flere antiepileptika kan være forbundet med høyere risiko for medfødte misdannelser enn monoterapi, er det viktig at monoterapi benyttes hvis det er mulig. Råd fra spesialist skal gis til kvinner med sannsynlighet for å bli gravide eller som er i fertil alder, og

behovet for behandling med antiepileptika skal revurderes når en kvinne planlegger å bli gravid. Antiepileptika skal ikke seponeres brått, siden dette kan føre til gjennombruddsanfall, noe som kan ha alvorlige konsekvenser for både mor og barn. I sjeldne tilfeller er det observert forsinket utvikling hos barn av mødre som har epilepsi. Det er umulig å avgjøre om den forsinkede utviklingen er forårsaket av genetiske eller sosiale faktorer, epilepsi hos mor eller behandlingen med antiepileptika.

Risiko forbundet med gabapentin

Gabapentin krysser placenta hos mennesker.

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av gabapentin hos gravide kvinner.

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se punkt 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent. Gabapentin skal ikke brukes under graviditet med mindre den potensielle fordelene for moren klart oppveier den potensielle risikoen for fosteret.

Det kan ikke konkluderes med sikkerhet om hvorvidt gabapentin er årsaksassosiert med økt risiko for medfødte misdannelser ved bruk under graviditet. I de rapporterte graviditetene har det foreligget epilepsi samtidig som at det er blitt administrert 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 skal overvåkes nøye.

Amming

Gabapentin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Siden påvirkning av det ammende barnet er ukjent, skal forsiktighet utvises når gabapentin gis til ammende mødre. Gabapentin skal kun brukes av ammende mødre hvis fordelene klart oppveier risikoen.

Fertilitet

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

4.7. Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Gabapentin kan ha en liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner siden gabapentin påvirker sentralnervesystemet og kan forårsake søvnighet, svimmelhet eller andre relaterte symptomer. Selv om den eventuelle påvirkningen er av liten eller moderat grad, kan disse bivirkningene være potensielt farlige for pasienter som kjører eller bruker maskiner. Dette gjelder spesielt i begynnelsen av behandlingen og etter doseøkninger.

4.8. Bivirkninger

Bivirkningene som er observert under kliniske studier utført hos pasienter med epilepsi (adjuvant og monoterapi) og nevrologiske smerter, er presentert i en samlet liste under kategorisert 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 hyppigst rapporterte frekvensen.

I tillegg er det rapportert om bivirkninger etter markedsføring og disse er kategorisert med frekvensen ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data) i kursiv i listen nedenfor. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklasser	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Svært vanlige	virusinfeksjoner

Organklassesystem	Bivirkning
Vanlige	pneumoni, luftveisinfeksjon, urinveisinfeksjon, infeksjon, mellomørebetennelse
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Vanlige	leukopeni
Ikke kjent	<i>trombocytopeni</i>
Forstyrrelser i immunsystemet	
Mindre vanlige	allergiske reaksjoner (f.eks. urticaria)
Ikke kjent	<i>hypersensitivitetssyndrom (en systemisk reaksjon som kan inkludere feber, utslett, hepatitt, lymfadenopati, eosinofili, og eventuelt andre tegn og symptomer) anafylaksi (se pkt.4.4)</i>
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	<i>hyponatremi</i>
Psykiatriske lidelser	
Vanlige	fiendtlighet, forvirring og emosjonell labilitet, depresjon, angst, nervøsitet, unormale tanker
Mindre vanlige	agitasjon
Ikke kjent	<i>Hallusinasjoner, selvmordstanker, legemiddelavhengighet</i>
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige	søvnighet (somnolens), svimmelhet, ataksi
Vanlige	kramper, hyperkinesi, taleforstyrrelser, hukommelsestap, tremor, søvnløshet, hodepine, fornemmelser av prikking i huden, nedsatt berøringssans, unormal koordinasjon, nystagmus, forsterkede, nedsatte eller manglende reflekser
Mindre vanlige	hypokinesi, mental svekkelse
Sjeldne	bevisstløshet
Ikke kjent	<i>andre bevegelsesforstyrrelser (f.eks. koreoatetose, dyskinesi, dystoni)</i>
Øyesykdommer	
Vanlige	synsforstyrrelser, for eksempel synssvekkelse, dobbeltsyn
Sykdommer i øre og labyrint	
Vanlige	vertigo
Ikke kjent	<i>tinnitus</i>
Hjertesykdommer	
Mindre vanlige	palpitasjoner
Karsykdommer	
Vanlige	hypertensjon, vasodilatasjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Vanlige	dyspné, bronkitt, faryngitt, hoste, rhinitt
Sjeldne	Respirasjonsdepresjon
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige	brekninger, kvalme, tannmisdannelser, tannkjøttbetennelse, diaré, abdominalsmerter, dyspepsi, obstipasjon, tørrhet i munn eller svelg, flatulens
Mindre vanlige	dysfagi
Ikke kjent	<i>pankreatitt</i>
Sykdommer i lever og galleveier	
Ikke kjent	<i>hepatitt, gulsott</i>
Hud- og underhudssykdommer	
Vanlige	ansiktsødem, purpura, oftest beskrevet som blåmerker etter skade, utslett, pruritus, akne
Ikke kjent	<i>Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, angioødem, erythema multiforme, alopesi, legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (se pkt. 4.4)</i>
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	

Organklasser	Bivirkning
Vanlige	artralgi, myalgi, ryggsmerte, rykninger
Ikke kjent	<i>rabdomyolyse, myoklonus</i>
Sykdommer i nyre og urinveier	
Ikke kjent	<i>akutt nyresvikt, inkontinens</i>
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Vanlige	impotens
Ikke kjent	<i>brysthypertrofi, gynekomasti, seksuell dysfunksjon (inkludert endringer i libido, ejakulasjonsforstyrrelser og anorgasme)</i>
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige	tretthet (fatigue), feber
Vanlige	perifert ødem, unormalt ganglag, asteni, smerter, sykdomsfølelse, influensasyndrom
Mindre vanlige	generalisert ødem
Ikke kjent	<i>abstinensreaksjoner*, brystmerter. Plutselig uforklarlige dødsfall er rapportert der årsakssammenheng med behandling med gabapentin ikke er fastslått.</i>
Undersøkelser	
Vanlige	redusert antall hvite blodlegemer, vektøkning
Mindre vanlige	forhøyede leverfunksjonstester SGOT (ASAT), SPGT (ALAT) og bilirubin
Ikke kjent	<i>økt kreatininfosfokinase i blodet</i>
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 skal 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 med akutt pankreatitt er rapportert under behandling med gabapentin. Årsakssammenhengen med gabapentin er uklar (se pkt. 4.4).

Hos pasienter som får hemodialyse grunnet terminal nyresvikt, er det blitt rapportert myopati med forhøyede nivåer av kreatinkinase.

Luftveisinfeksjoner, mellomørebetennelse, kramper og bronkitt er kun rapportert i kliniske studier hos barn. I tillegg er aggressiv atferd og hyperkinesier ofte rapportert 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 inkluderer svimmelhet, dobbeltsyn, utydelig tale, døsighet, tap av bevissthet, 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 overdosering, og dermed redusere toksisitet ved overdosering.

Overdosering med gabapentin, spesielt i 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 imidlertid være indisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Det ble ikke identifisert en peroral dødelig dose av gabapentin hos mus og rotter som fikk doser på inntil 8000 mg/kg. Tegn på akutt toksisitet hos dyr inkluderte ataksi, anstrengt pust, ptose, redusert aktivitet eller eksitasjon.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Analgetika, andre analgetika og antipyretika, gabapentinoider, ATC-kode: N02B F01.

Virkningsmekanisme

Gabapentin passerer lett inn i hjernen og forhindrer anfall i en rekke dyremodeller for epilepsi. Gabapentin har ingen affinitet for verken GABA_A- eller GABA_B-reseptoren, og endrer ikke metabolismen av GABA. Det bindes ikke til andre nevrotransmitterreseptorer i hjernen, og interagerer ikke med natriumkanaler. Gabapentin bindes med høy affinitet til $\alpha 2\delta$ (alfa-2-delta)-subenheten til spenningsaktiverte kalsiumkanaler, og det er antatt at binding til $\alpha 2\delta$ -subenheten kan være medvirkende til at gabapentin har en forebyggende effekt på anfall hos dyr. Bredpanelscreening antyder ikke andre legemiddelmål enn $\alpha 2\delta$.

Resultater fra flere prekliniske modeller viser at den farmakologiske aktiviteten til gabapentin kan medieres via binding til $\alpha 2\delta$ gjennom en redusert frisetting av eksitoriske nevrotransmittere i regioner av sentralnervesystemet. Denne typen aktivitet kan ligge til grunn for gabapentins anfallsforebyggende virkning. Betydningen disse ulike virkningene av gabapentin kan ha for den antiepileptiske effekten hos mennesker er ennå ikke fastslått.

Gabapentin har også vist seg å være effektivt i flere prekliniske dyresmertemodeller 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 forekomme både i ryggmargen og i høyere hjernesentra gjennom interaksjoner 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 en kontinuerlig eller dikotom variabel (aldersgruppe 3-5 og 6-12 år).

Data fra denne ekstra post-hoc-analysen er oppsummert i tabellen under.

Respons (≥ 50 % forbedret) etter behandling og alder MITT* populasjon			
Alderskategori	Placebo	Gabapentin	P-verdi
< 6 år	4/21 (19,0 %)	4/17 (23,5 %)	0,7362

6 til 12 år	17/99 (17,2 %)	20/96 (20,8 %)	0,5144
-------------	----------------	----------------	--------

*Den modifiserte intent-to-treat-populasjonen var definert som alle pasienter som ble randomisert til studielegemidlet som også hadde evaluerbare anfallsdagbøker i 28 dager i både baseline- og dobbeltblindede faser.

5.2. Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Maksimal plasmakonsentrasjon av gabapentin nås i løpet av 2 til 3 timer etter peroral administrasjon. Biotilgjengeligheten av gabapentin (fraksjon av absorbert dose) synes å reduseres ved økt dose. Absolutt biotilgjengelighet av en kapsel med 300 mg er ca. 60 %. Mat, inkludert fettrik diett, har ingen klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken til gabapentin.

Farmakokinetikken til gabapentin påvirkes ikke av gjentatt administrering. Selv om plasmakonsentrasjonen av gabapentin vanligvis lå mellom 2 mikrog/ml og 20 mikrog/ml i kliniske studier, kan ikke disse konsentrasjonene predikere sikkerhet og effekt. Farmakokinetiske parametere er oppført 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.sn.	% C.V.	Gj.sn.	% C.V.	Gj.sn.	% C.V.
C _{max} (mikrog/ml)	4,02	(24)	5,74	(38)	8,71	(29)
t _{max} (time)	2,7	(18)	2,1	(54)	1,6	(76)
T1/2 (time)	5,2	(12)	10,8	(89)	10,6	(41)
AUC (0-8) mikrog*time/ml)	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
Ae% (%)	NA	NA	47,2	(25)	34,4	(37)
C _{max} = Maksimal steady-state plasmakonsentrasjon t _{max} = Tid til C _{max} T1/2 = Halveringstid AUC(0-8) = Steady-state-areal under plasmakonsentrasjon-tidskurven fra 0 til 8 timer etter dosering Ae % = Prosentandel av dosen som skilles ut uforandret i urinen fra 0 til 8 timer etter dosering NA = Ikke tilgjengelig						

Distribusjon

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

Biotransformasjon

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

Eliminasjon

Gabapentin utskilles uforandret og kun via renal ekskresjon. Halveringstiden 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 redusert nyrefunksjon eller som gjennomgår hemodialyse (se pkt. 4.2).

Farmakokinetikken til gabapentin hos barn ble fastslått hos 50 friske forsøkspersoner i alderen 1 måned til 12 år. Generelt var plasmakonsentrasjonene av gabapentin hos barn > 5 år tilsvarende den hos voksne ved dosering basert på mg/kg.

I en farmakokinetisk studie hos 24 friske pediatrike forsøkspersoner i alderen 1 måned til 48 måneder, ble det observert ca. 30 % lavere eksponering (AUC), lavere C_{max} og høyere clearance pr. kroppsvekt observert sammenlignet med tilgjengelige rapporterte data fra barn over 5 år.

Linearitet/ikke-linearitet

Biotilgjengeligheten av gabapentin (andel av absorbert dose) reduseres med økt dose, noe som fører til ikke-linearitet i forhold til farmakokinetiske parametere for biotilgjengelighet (F), f.eks. $Ae\%$, CL/F , Vd/F . Eliminasjonsfarmakokinetikk (farmakokinetiske parametere som ikke inkluderer F, for eksempel CLr og $T_{1/2}$), beskrives best ved lineær farmakokinetikk. Plasmakonsentrasjoner ved steady-state av gabapentin kan forutses fra enkeltdosedata.

5.3. Prekliniske sikkerhetsdata

Karsinogenitet

Gabapentin ble gitt i fôrblendingen til mus og rotter i to år ved doser på 200, 600 og 2000 mg/kg/døgn til mus og 250, 1000 og 2000 mg/kg/døgn til rotter. Det ble kun funnet en statistisk signifikant økning av forekomsten av tumorer i acinære celler i bukspyttkjertelen hos hannrotter ved den høyeste dosen på 2000 mg/kg/døgn. Maksimal plasmakonsentrasjon av legemidlet hos rotter ved dosen 2000 mg/kg/døgn er 10 ganger høyere enn plasmakonsentrasjonen hos mennesker ved dosering 3600 mg/døgn. Tumorene i acinære celler i bukspyttkjertelen 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. Hvilken betydning tumorer i acinære celler i bukspyttkjertelen hos hannrotter har for karsinogen risiko hos mennesker, er ukjent.

Mutagenese

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

Nedsatt fertilitet

Ingen bivirkninger er observert med hensyn til fertilitet eller reproduksjon hos rotter i doser opptil 2000 mg/kg (ca. fem ganger den maksimale daglige dose for mennesker basert på mg/m^2 av kroppsoverflateareal).

Teratogenitet

Gabapentin økte ikke forekomsten av misdannelser sammenlignet med kontroller hos avkommet til mus, rotter eller kaniner ved doser på henholdsvis opptil 50, 30 og 25 ganger den humane døgndosen på 3600 mg (henholdsvis fire, fem eller åtte ganger døgndosen hos mennesker basert på mg/m^2).

Gabapentin induserte forsinket ossifikasjon i hodeskallen, ryggraden og lemmer hos gnagere, noe som indikerer føtal vekstretardasjon. Disse effektene forekom når drektige mus fikk perorale doser på 1000 eller 3000 mg/kg/døgn under organogenesen og hos rotter som fikk 2000 mg/kg før og under

parringen og gjennom hele drektighetsperioden. Disse dosene er ca. 1 til 5 ganger høyere enn den humane dosen på 3600 mg basert på mg/m².

Ingen effekter ble observert hos avkom når drektige mus fikk 500 mg/kg/døgn (omtrent 1/2 av den humane døgndosen basert på mg/m²).

En økt forekomst av hydroureter og/eller hydronefrose ble observert hos avkom når rotter fikk 2000 mg/kg/døgn i en studie av fertilitet og generell reproduksjon, 1500 mg/kg/døgn i en teratogenitetsstudie, og 500, 1000 og 2000 mg/kg/døgn i en perinatal og postnatal studie. Betydningen av disse funnene er ukjent, men de er assosiert med forsinket utvikling. Disse dosene er også omtrent 1 til 5 ganger høyere enn den humane dosen på 3600 mg basert på mg/m².

I en teratogenitetsstudie hos kanin ble det observert økt forekomst av føtalt tap som oppstod hos drektige kaniner etter implantasjon ved doser på 60, 300 og 1500 mg/kg/døgn under organogenesen. Disse dosene er omtrent 0,3 til 8 ganger høyere enn den humane dosen 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. Fortegnelse over hjelpestoffer

Hver harde kapsel inneholder følgende hjelpestoffer:

Maisstivelse

Kopovidon (E1201)

Poloksamer 407

Magnesiumstearat (E470b)

Kapselskallet inneholder gelatin, natriumlaurylsulfat, titandioksid (E171), rødt jernoksid (E172) (400 mg harde kapsler) og gult jernoksid (E172) (300 mg og 400 mg harde kapsler).

Trykkblekket brukt på kapslene inneholder skjellakk (E904), propylenglykol (E1520), konsentrert ammoniakkløsning og indigokarminaluminiumslake (E132).

6.2. Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3. Holdbarhet

3 år

6.4. Oppbevaringsbetingelser

Blisterpakninger: Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

HDPE-boks: Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser med hensyn til temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Hold boksen tett lukket.

6.5. Emballasje (type og innhold)

Kapsler er pakket inn i PVC/PVdC-aluminiumsblisters, aluminium-aluminiumsblisters eller HDPE-boks.

PVC/PVdC-aluminiumsblisters:

Den består av aluminiumsfolie med varmeforseglende lakkbelegg som gjennomtrykksfolie og PVC/PVdC-laminert formfolie.

Aluminium-aluminiumsblistar:

Den består av aluminiumsfolie laminert med OPA og PVC som formfolie og aluminiumsfolie med varmeforseglingslakkbelegg som gjennomtrykksfolie.

HDPE-bokser:

Består av rund, hvit, ugjennomsiktig HDPE-beholder utstyrt med hvit, ugjennomsiktig barnesikret polypropylenkork (med induksjonsforgeslende foring) og silikagelbeholder (som tørkemiddel).

Pakningsstørrelser:

PVC/PVdC-aluminiumsblistar og aluminium-aluminiumsblistar: 20, 30, 50, 60, 84, 90, 98, 100, 200, 500 og 1000 kapsler.

HDPE-boks: 100 og 500 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6. Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

15-10874, 15-10875, 15-10876

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 08. desember 2016

Dato for siste fornyelse: 12. september 2021

10. OPPDATERINGSDATO

24.03.2023