

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Gabagen 300 mg hylki, hörð.

Gabagen 400 mg hylki, hörð.

2. INNIHALDSLÝSING

Gabagen 300 mg hylki, hörð:

Hvert hylki inniheldur 300 mg af gabapentini.

Hjálparefni með þekkta verkun: Hvert hylki inniheldur 0,538 mg af sunset yellow (E110).

Gabagen 400 mg hylki, hörð:

Hvert hylki inniheldur 400 mg af gabapentini.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hylki, hart.

Gabagen 300 mg hylki, hörð:

Hart gelatín hylki með appelsínugulum botni og loki, fyllt með hvítu til beinhvítu dufti með smáum þyrpingum í.

Bæði botn og lok hylkisins eru merkt með tölunum '93' og '39'.

Gabagen 400 mg hylki, hörð:

Hart gelatín hylki með brúnum botni og loki, fyllt með hvítu til beinhvítu dufti með smáum þyrpingum í.

Bæði botn og lok hylkisins er merkt með tölunum '93' og '40'.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Flogaveiki

Gabapentin er notað sem viðbótarmeðferð þegar um er að ræða hlutaflog (partial epilepsy), með eða án síðkominna alfloga, hjá fullorðnum og börnum 6 ára og eldri (sjá kafla 5.1).

Gabapentin er notað sem einlyfjameðferð þegar um er að ræða hlutaflog (partial epilepsy), með eða án síðkominna alfloga, hjá fullorðnum og unglingum 12 ára og eldri.

Meðferð við útlægum taugaverkjum

Gabapentin er notað til meðferðar á útlægum taugaverkjum, svo sem slæmum taugaverkjum í tengslum við sykursýki og taugahvoti í kjölfar herpessýkingar (postherpetic neuralgia) hjá fullorðnum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Tafla 1. sýnir áætlun um ráðlagða skammtaaðlögun í upphafi meðferðar, vegna allra ábendinga, fyrir fullorðna og unglunga 12 ára og eldri. Skammtaleiðbeiningar fyrir börn yngri en 12 ára eru í undirkafla, síðar í kaflanum.

Tafla 1		
SKAMMTAÁÆTLUN- SKAMMTAADLÖGUN Í UPPHAFI MEÐFERÐAR		
Dagur 1	Dagur 2	Dagur 3
300 mg einu sinni á dag	300 mg tvisvar sinnum á dag	300 mg þrisvar sinnum á dag

Gabapentinmeðferð hætt:

Þegar hætta þarf meðferð með gabapentini er ráðlagt að hætta meðferð á að minnsta kosti 1 viku, óháð ábendingu, í samræmi við gildandi klínískar leiðbeiningar.

Flogaveiki

Yfirleitt er langtímameðferð nauðsynleg við flogaveiki. Skammtar eru ákvarðaðir af þeim lækni sem sér um meðferðina, með hliðsjón af þoli hvers og eins og árangri meðferðarinnar.

Fullorðnir og unglingar:

Í klínískum rannsóknum voru skammtastærðir á bilinu 900 mg til 3.600 mg/dag virkar. Hefja má meðferð með skammtaaðlögun eins og lýst er í töflu 1 eða með því að gefa 300 mg þrisvar á dag á degi 1. Síðan má, með hliðsjón af svörum og þoli hvers sjúklings, auka skammtinn smám saman um 300 mg/dag í einu annan eða þriðja hvern dag að hámarksskammti 3.600 mg/dag. Hægari skammtaaðlögun gabapentins gæti hentað sumum sjúklingum. Lágmarkstími skammtaaðlögunar að 1.800 mg/dag er ein vika, að 2.400 mg/dag er 2 vikur og til að ná 3.600 mg á dag tekur skammtaaðlögun 3 vikur. Skammtar allt að 4.800 mg/dag hafa þolast vel í opnum klínískum langtímarannsóknum. Heildardagskammti skal skipt í þrennt, hámarkstími milli skamta á ekki að vera lengri en 12 klst., svo að koma meg í veg fyrir að krampar komi fram.

Börn 6 ára og eldri:

Upphafsskammtur á að vera milli 10 og 15 mg/kg/dag og virkur skammtur næst með því að auka skamta smám saman á u.þ.b. þremur dögum. Virkur skammtur gabapentins hjá börnum 6 ára og eldri er 25 til 35 mg/kg/dag. Skammtar allt að 50 mg/kg/dag hafa þolast vel í klínískum langtímarannsóknum. Heildardagskammti á að skipta í þrennt, hámarkstími milli skamta á ekki að vera lengri en 12 klst.

Ekki er nauðsynlegt að fylgjast með plasmabéttni gabapentins til að finna ákjósanlegan meðferðarskammt. Enn fremur má nota gabapentin samhliða öðrum flogaveikilyfjum, án þess að hafa áhyggjur af breyttri plasmabéttni gabapentins eða sermispéttni annarra flogaveikilyfja.

Útlægur taugaverkur

Fullorðnir

Hefja má meðferð með skammtaaðlögun eins og lýst er í töflu 1. Einnig má gefa sem upphafsskammt 900 mg/dag, sem skipt er í þrjá jafna skamta. Síðan má, með hliðsjón af svörum og þoli hvers sjúklings, auka skammtinn smám saman um 300 mg/dag í einu, annan eða þriðja hvern dag, í að hámarki 3.600 mg/dag. Hægari skammtaaðlögun gabapentins gæti hentað sumum sjúklingum. Lágmarkstími skammtaaðlögunar að 1.800 mg/dag er ein vika, til að ná 2.400 mg/dag þarf samtals 2 vikur og til að ná 3.600 mg á dag þarf samtals 3 vikur. Öryggi og verkun gabapentins meðferðar á útlægum taugaverkjum, svo sem slæmum útlægum

taugaverkjum tengdum sykursýki og taugahvoti í kjölfar herpessýkingar, hafa ekki verið metin í klínískum rannsóknum sem staðið hafa yfir lengur en í 5 mánuði. Ef sjúklingur þarfnast lengri meðferðar en 5 mánaða vegna útlægs taugaverks skal lækningin sem sér um meðferðina meta klínískt ástand sjúklings og ákveða þörf fyrir áframhaldandi meðferð.

Leiðbeiningar fyrir allar ábendingar

Hjá sjúklingum með almennt slæmt heilsufar, svo sem sjúklingum sem eru of léttir, eftir líffæraígræðslu o.s.frv., skal aðlaga skammta hægar, annað hvort með því að nota minni skammta eða hafa lengri tíma milli skammtaaukninga.

Notkun hjá öldruðum sjúklingum (eldri en 65 ára)

Aðlaga gæti þurft skammta hjá öldruðum sjúklingum, vegna aldurstengdrar skerðingar á nýrnastarfsemi (sjá töflu 2). Svefnhöfði, bjúgur í útlimum og þróttleysi geta verið algengari hjá eldri sjúklingum.

Notkun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi

Mælt er með skammtaöðlun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, eins og lýst er í töflu 2, og/eða hjá þeim sem eru í blóðskilun. Hægt er að nota gabapentin 100 mg hylki til að fylgja skammtaleiðbeiningum fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi.

Tafla 2	
SKAMMTAR GABAPENTINS HANDA FULLORÐNUM, MEÐ HLIÐSJÓN AF NÝRNASTARFSEMI	
Kreatinínúthreinsun (ml/mín.)	Heildardagsskammtur ^a (mg/dag)
≥80	900-3600
50-79	600-1800
30-49	300-900
15-29	150 ^b -600
<15 ^c	150 ^b -300

^aHeildardagsskammti skal skipta í þrennt. Minni skammtar eru ætlaðir sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (kreatinínúthreinsun <79 ml/mín.).

^bGefið í 300 mg skömmtum annan hvern dag.

^cHanda sjúklingum með kreatinínúthreinsun <15 ml/mín., skal minnka skammtinn hlutfallslega miðað við kreatinínúthreinsun (t.d. eiga sjúklingar með kreatinínúthreinsun 7,5 ml/mín. að fá helming þess skammts sem sjúklingar með kreatinínúthreinsun 15 ml/mín. fá).

Notkun hjá sjúklingum sem eru í blóðskilun

Hjá sjúklingum með þvagþurrð, sem eru í blóðskilun og hafa aldrei fengið gabapentin, er mælt með 300-400 mg upphafsskammti, síðan 200 til 300 mg af gabapentini eftir hverjar 4 klst. í blóðskilun. Á þeim dögum sem blóðskilun fer ekki fram á ekki að nota gabapentin. Viðhaldsskammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi sem eru í blóðskilun á að byggja á leiðbeiningunum sem gefnar eru í töflu 2. Auk viðhaldsskammta er mælt með að gefa viðbótarskammt, 200 til 300 mg eftir hverjar 4 klst. í blóðskilun.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Gabapentin má taka með eða án matar og skal gleypa töflurnar heilar með nægum vökva (t.d. glasi af vatni).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Alvarleg húðviðbrögð (SCAR)

Greint hefur verið frá alvarlegum húðviðbrögðum (SCAR) í tengslum við meðferð með gabapentíni, m.a. Stevens-Johnson heilkenni, húðþekjudrepslosi og lyfjaviðbrögðum með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS), sem geta verið lífshættuleg eða banvæn. Þegar lyfinu er ávísað skal upplýsa sjúklinga um þessi teikn og einkenni og hafa náðið eftirlit með þeim hvað varðar húðviðbrögð. Ef teikn eða einkenni sem benda til þessara húðviðbragða koma fram skal tafarlaust hætta meðferð með gabapentíni og íhuga aðra meðferð (eins og við á).

Ef sjúklingur hefur fengið alvarleg viðbrögð á borð við Stevens-Johnson heilkenni, húðþekjudrepslos eða lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum við notkun á gabapentíni má sjúklingur aldrei hefja meðferð með gabapentíni að nýju.

Ofnæmislost

Gabapentin getur valdið ofnæmislosti. Í tilkynntum tilvikum eru teikn og einkenni m.a. öndunarerfiðleikar, þroti í vörum, hálsi eða tungu, og lágþrýstingur sem þarfnast bráðameðferðar. Leiðbeina skal sjúklingum að hætta notkun gabapentíns og leita tafarlaust læknisáðstoðar ef fram koma teikn eða einkenni um ofnæmislost (sjá kafla 4.8).

Sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígshæðun

Tilkynnt hefur verið um sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígshæðun hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir hafa verið með flogaveikilyfjum við ýmsum ábendingum. Í safngreiningu á slembiröðuðum samanburðarrannsóknunum með lyfleysu, sem gerðar voru á flogaveikilyfjum, kom fram örlítið aukin hætta á sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshæðun. Áhættuþættirnir eru ekki þekktir. Tilvik sjálfsvígshugsana og sjálfsvígshæðunar hafa sést hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð með gabapentíni eftir markaðsetningu lyfsins (sjá kafla 4.8).

Því skal fylgjast með sjúklingum m.t.t. sjálfsvígshugsana og sjálfsvígshæðunar og íhuga viðeigandi meðferð. Sjúklingum (og umönnunaraðilum sjúklings) skal ráðlagt að leita til læknis ef einkenna sjálfsvígshugsana eða sjálfsvígshæðunar verður vart. Íhuga skal að hætta meðferð með gabapentíni ef sjálfsvígshugsanir eða sjálfsvígshæðun koma fram.

Bráð brisbólga

Ef sjúklingur fær bráða brisbólgu á meðan á meðferð með gabapentíni stendur skal íhuga að hætta meðferð (sjá kafla 4.8).

Flog

Þótt engar vísbendingar hafi komið fram um afturhvarfsflog (rebound seizures) í tengslum við gabapentin, getur flogafár (status epilepticus) komið fram þegar notkun krampaleysandi lyfja er hætt skyndilega hjá sjúklingum með flogaveiki (sjá kafla 4.2).

Eins og á við um önnur flogaveikilyf, geta sumir sjúklingar á gabapentín meðferð fengið tíðari flog eða annars konar flog en þeir eru vanir að fá.

Eins og við á um önnur flogaveikilyf hafa tilraunir til að hætta samhliðameðferð með öðrum flogaveikilyfjum, til ná fram einlyfjameðferð með gabapentíni hjá sjúklingum með þráláta flogaveiki (refractory patients) á fjöllyfjameðferð, borið lítinn árangur.

Gabapentin er ekki talið virkt gegn frumkomnum alflogum, svo sem fjarrænuköstum og getur gert þau verri hjá sumum sjúklingum. Þess vegna skal nota gabapentin með varúð hjá sjúklingum með blönduð flog, þar með talin fjarrænuköst.

Sundl, svefnhöfði, meðvitundarleysi, ringl og andleg skerðing

Meðferð með gabapentini hefur verið tengd sundli og svefnhöfða sem getur valdið auknum fjölda áverka vegna slysa (falla). Eftir markaðsetningu hefur einnig verið tilkynnt um meðvitundarleysi, ringl og andlega skerðingu. Því skal ráðleggja sjúklingum að gæta varúðar þar til þeir þekkja hugsanleg áhrif lyfsins.

Samhliðanotkun með ópíóíðum og öðrum lyfjum sem bæla miðtaugakerfið

Fylgjast á vel með sjúklingum sem þurfa samhliða meðferð með lyfjum sem bæla miðtaugakerfið, þ.m.t. ópíóíðum, með tilliti til merkja um bælingu á miðtaugakerfi, svo sem svefnhöfða, slævingu og öndunarbælingu. Hjá sjúklingum sem nota gabapentín og morfín samhliða getur þéttni gabapentíns í blóði aukist. Minnka á skammta gabapentíns eða lyfja sem notuð eru samhliða og bæla miðtaugakerfið, þ.m.t. ópíóíða, eftir því sem við á (sjá kafla 4.5).

Gæta skal varúðar þegar gabapentíni er ávísað samhliða ópíóíðum, vegna hættu á bælingu miðtaugakerfisins. Í lýðgrundaðri, hreiðraðri og viðmiðatengdri áhorfsrannsókn (population-based, observational, nested case-control study) hjá notendum ópíóíða, tengdist samhliða ávísun ópíóíða og gabapentíns aukinni hættu á ópíóíðatengdum dauðsföllum, borið saman við ef ópíóíðum var ávísað einum sér (aðlagð líkindahlutfall [aOR]; 1,49 [95% öryggismörk 1,18 til 1,88, $p<0,001$]).

Öndunarbæling

Gabapentin hefur verið tengt alvarlegri öndunarbælingu. Sjúklingar með skerta öndunarstarfsemi, öndunar- og taugatengda sjúkdóma, skerta nýrnastarfsemi, samhliðanotkun efna sem bæla miðtaugakerfi og aldraðir geta verið í aukinni hættu á að fá þessa alvarlegu aukaverkun. Hjá þessum sjúklingum getur þurft að breyta skammti.

Notkun hjá öldruðum sjúklingum (eldri en 65 ára)

Kerfisbundnar rannsóknir með gabapentini hjá sjúklingum 65 ára og eldri hafa ekki verið gerðar. Í einni tvíblindri rannsókn hjá sjúklingum með taugræna verki, komu svefnhöfði, bjúgur á útlimum og þróttleysi oftar fram hjá sjúklingum eldri en 65 ára samanborið við yngri sjúklinga. Að öðru leyti benda klínískar rannsóknir hjá þessum aldurshópi ekki til þess að aukaverkanir séu frábrugðnar þeim sem koma fram hjá yngri sjúklingum.

Börn

Áhrif langtímameðferðar með gabapentini (lengri en 36 vikna) á námshæfni, greind og þroska barna og unglunga hafa ekki verið nægjanlega rannsökuð. Þess vegna þarf að meta ávinning langtíma-meðferðar umfram áhættu.

Vöðvaslensfár

Gæta skal varúðar við notkun gabapentíns hjá sjúklingum með vöðvaslensfár þar sem tilkynnt hefur verið um tilfelli versnunar vöðvaslensfárs eftir markaðssetningu gabapentíns.

Röng notkun, hugsanleg misnotkun og ávanabinding

Gabapentín getur valdið lyfjaávana, sem getur komið fram við ráðlagða skammta. Greint hefur verið frá tilvikum misnotkunar og rangrar notkunar. Meiri hættu getur verið á að sjúklingar með sögu um misnotkun vímuefna noti gabapentín á rangan hátt, misnoti það og þrói með sér ávanabindingu; nota skal gabapentín með varúð hjá þessum sjúklingum. Áður en gabapentíni er ávísað skal meta vandlega hættu á rangri notkun, misnotkun eða ávanabindingu sjúklings.

Fylgjast skal með sjúklingum sem fá meðferð með gabapentíni með tilliti til einkenna rangrar

notkunar, misnotkunar eða ávanabindingar, svo sem þols, aukningar skammta og ásækni í lyf.

Fráhrarfseinkenni

Fráhrarfseinkenni hafa komið fram bæði þegar skammtíma- og langtíma meðferð með gabapentíni hefur verið hætt eða skammtur minnkaður (sjá kafla 4.8). Upplýsa skal sjúklinginn um þetta í upphafi meðferðar. Algengustu einkenni sem greint hefur verið frá eru m.a. kvíði, svefnleysi, ógleði, verkir, svitamyndun, skjálfti, höfuðverkur, þunglyndi, óeðlileg líðan, sundl og lasleiki. Fráhrarfseinkenni geta bent til lyfjaávana. Ef hætta þarf notkun gabapentíns eða skammturinn minnkaður, er mælt með því að notkun sé hætt smám saman á að minnsta kosti einni viku, óháð ábendingu (sjá kafla 4.2).

Rannsóknaniðurstöður

Falskar jákvæðar niðurstöður geta komið fram við hálfmagnbundna greiningu, með þvagstrímlum (dipstick), á heildarmagni próteins í þvagi. Þess vegna er mælt með að jákvæð niðurstaða sem fengin er með þvagstrímlum sé staðfest með annarri greiningaraðferð svo sem Biuret-greiningu, „turbidimetric“ eða „dye-binding“, eða að þessar aðferðir séu notaðar strax í upphafi.

Gabagen 300 mg hylki, hörð

Inniheldur sunset yellow (E110) sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Tilkynnt hefur verið um tilvik öndunarbælingar, slævandi áhrif og dauðsfalla í tengslum við notkun gabapentíns samhliða lyfjum sem bæla miðtaugakerfið, þ.m.t. ópíóíðum, bæði með almennum tilkynningum um aukaverkanir (spontaneous) og í ritryndum tímaritum (literature). Í sumum þessara tilkynninga töldu þeir sem þeim lýstu ástæðu til að hafa sérstakar áhyggjur af samhliðanotkun gabapentíns og ópíóíða hjá viðkvæmum sjúklingum, öldruðum sjúklingum, sjúklingum með alvarlega undirliggjandi öndunarfærasjúkdóma, sjúklingum sem notuðu mörg lyf og sjúklingum sem misnotuðu lyf.

Í rannsókn, þar sem þátttakendur voru heilbrigðir sjálfboðaliðar (N=12), var meðaltal AUC fyrir gabapentín, þegar gefin voru 60 mg morfín forðahylki tveimur klst. á undan 600 mg gabapentínhylkjum, um 44% hærra en þegar gabapentín var gefið án morfíns.

Þess vegna skal fylgjast vel með einkennum um slævingu miðtaugakerfis hjá sjúklingum sem þurfa samhliða meðferð með ópíóíðum, svo sem svefnhöfga, slævandi áhrifum og öndunarbælingu, og minnka skammta gabapentíns eða ópíóíða eftir aðstæðum.

Ekki hafa komið fram neinar milliverkanir á milli gabapentíns og phenobarbitals, phenytoins, valpróínsýru eða carbamazepins.

Lyfjahlvörf gabapentíns við stöðuga þéttni eru svipuð hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum með flogaveiki sem nota þessi flogaveikilyf.

Samhliðanotkun gabapentíns og getnaðarvarnarlyfja til inntöku sem innihalda norethisteron og/eða ethinylestradiol, hefur ekki áhrif á lyfjahlvörf þessara lyfja við stöðuga þéttni.

Samhliðanotkun gabapentíns og sýrubindandi lyfja sem innihalda ál og magnesíum, minnkar aðgengi gabapentíns um allt að 24%. Mælt er með að gabapentín sé tekið í fyrsta lagi tveimur klst. eftir töku sýrubindandi lyfja.

Probenecid hefur ekki áhrif á útskilnað gabapentíns um nýru.

Örlítið minnkaður útskilnaður gabapentíns um nýru, sem komið hefur í ljós þegar það er gefið samhliða cimetidíni, er ekki talinn hafa klíniska þýðingu.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Áhætta sem tengist flogaveiki og flogaveikilyfjum yfirleitt

Hætta á fæðingargöllum er tvisvar til þrisvar sinnum meiri hjá börnum mæðra sem eru í meðferð með flogaveikilyfjum. Algengast er að greint hafi verið frá skarði í vör, vansköpun á hjarta og æðakerfi og fósturmænu. Fjölfjameðferð með flogaveikilyfjum tengist hugsanlega meiri hættu á fæðingargöllum en einlyfjameðferð, þess vegna er mikilvægt að beita einlyfjameðferð alltaf þegar hægt er að koma henni við. Sérfræðiráðgjöf á að veita þeim konum sem líklegt er að geti orðið barnshafandi eða sem eru á barneignaraldri og endurmeta á þörf fyrir meðferð með flogaveikilyfjum þegar kona ráðgerir þungun. Það á alls ekki að hætta meðferð með flogaveikilyfjum skyndilega, vegna þess að slíkt getur haft í för með sér gegnumbrotsflog (breakthrough seizures), sem geta haft alvarlegar afleiðingar, bæði fyrir móður og barn. Í mjög sjaldgæfum tilfellum hefur verið greint frá seinkun þroska hjá börnum mæðra með flogaveiki. Ekki er hægt að greina á milli hvort þroskaseinkunin er vegna erfðafræðilegra þátta, félagslegra þátta, flogaveiki móður eða meðferðar með flogaveikilyfjum.

Áhætta sem tengist gabapentini

Gabapentín fer yfir fylgju hjá mönnum.

Takmörkuð reynsla er af notkun gabapentins á meðgöngu.

Í dýrarannsóknum hafa komið fram eituráhrif á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta hjá mönnum er óþekkt. Gabapentín á ekki að nota á meðgöngu nema hugsanlegur ávinningur fyrir móður vegi greinilega þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fóstur.

Engar öruggar ályktanir er hægt að draga varðandi hvort notkun gabapentins á meðgöngu tengist aukinni hættu á fæðingargöllum, vegna flogaveikinnar sjálfrar og samhliðanotkunar flogaveikilyfja í þeim tilfellum sem tilkynnt hefur verið um.

Tilkynnt hefur verið um fráhrarfsheilkenni nýbura hjá nýburum sem útsettir voru fyrir gabapentíni í móðurkviði. Samhliða útsetning fyrir gabapentíni og ópíóíðum á meðgöngu getur aukið hættuna á fráhrarfsheilkenni nýbura. Fylgjast skal náið með nýburum.

Brjóstagjöf

Gabapentín skilst út í brjóstamjólk. Vegna þess að áhrif þess á brjóstmylkingu eru óþekkt skal gæta varúðar við notkun þess hjá mæðrum sem eru með barn á brjósti. Mæður með barn á brjósti eiga eingöngu að nota gabapentín ef ávinningur vegur greinilega þyngra en áhættan.

Frjósemi

Engin áhrif á frjósemi hafa komið fram í dýrarannsóknum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Gabapentín getur haft lítil eða í meðallagi mikil áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Gabapentín hefur áhrif á miðtaugakerfið og getur orsakað svefnhöfða, sundl eða svipuð einkenni. Jafnvel þótt slík einkenni séu lítil eða í meðallagi mikil geta þessi áhrif verið hættuleg ef sjúklingur ekur eða stjórnar vélum. Þetta á sérstaklega við í upphafi meðferðar og eftir aukningu skammta.

4.8 Aukaverkanir

Aukaverkanir sem komu fram í klínískum rannsóknum á flogaveiki (fjölfjafa- og einlyfjameðferð) og taugrænum verkjum eru taldar upp hér á eftir flokkaðar eftir líffæraflokkum og tíðni: (Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/100$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til

<1/1.000); koma örsjaldan fyrir ($\leq 1/10.000$). Ef tíðni aukaverkunarinnar var mismunandi eftir klínískum rannsóknum, var aukaverkunin flokkuð samkvæmt hæstu tíðni sem greint var frá. Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um eftir markaðssetningu eru skráðar hér aftar með skálettri sem „Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)“.

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Flokkun eftir líffærum

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra

Mjög algengar

Algengar

Blóð og eitlar

Algengar

Tíðni ekki þekkt

Ónæmiskerfi

Sjaldgæfar

Tíðni ekki þekkt

Efnaskipti og næring

Algengar

Sjaldgæfar

Mjög sjaldgæfar

Tíðni ekki þekkt

Geðræn vandamál

Algengar

Sjaldgæfar

Tíðni ekki þekkt

Taugakerfi

Mjög algengar

Algengar

Sjaldgæfar

Mjög sjaldgæfar

Tíðni ekki þekkt

Augu

Algengar

Eyru og völundarhús

Algengar

Tíðni ekki þekkt

Hjarta

Aukaverkanir

veirusýking

lungnabólga, öndunarfærasýking, þvagfærasýking, sýking, miðeyrabólga

hvítfrumnafæð.

blóðflagnafæð

ofnæmi (þ.m.t. ofsakláði)

ofnæmisheilkenndi, altæk viðbrögð með mismunandi einkennum, þ.m.t. hita, útbrotum, lifrabólgu, eitlastækkun, fjölgun rauðkyrninga og stundum öðrum teiknum og einkennum, ofnæmislost (sjá kafla 4.4)

lystarleysi, aukin matarlyst

blóðsykurshækkun (koma oftast fram hjá sjúklingum með sykursýki)

blóðsykurslækkun (koma oftast fram hjá sjúklingum með sykursýki)

blóðnatríumlækkun

fjandsamlegt viðmót, rugl og tilfinningalegt ójafnvægi, þunglyndi, kvíði, taugaveiklun, afbrigðilegar hugsanir

æsingur

Sjálfsvígshugsanir, ofskynjanir, lyfjaávani

svefnhöfgi, sundl, ósamhæfðar hreyfingar.

krampar, sjúkleg hreyfiþörf, tormæli, minnisleysi, skjálfti, svefnleysi, höfuðverkur, truflun á húðskyni s.s. náladofi, minnkað snertiskyn, ósamhæfðar vöðvahreyfingar, augntin, aukning, minnkun eða skortur á viðbrögðum

vanhreyfni, andleg skerðing

meðvitundarleysi

aðrar hreyfitruflanir (t.d. fettur og brettur, hreyfingartregða, truflun á vöðvaspennu)

sjóntruflanir, svo sem sjóndepra eða tvísýni

svimi

suð fyrir eyrum

Sjaldgæfar	hjartsláttarónot
<u>Æðar</u>	
Algengar	háþrýstingur, æðavíkkun
<u>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</u>	
Algengar	mæði, berkjubólga, kokbólga, hósti, nefslímubólga
Mjög sjaldgæfar	öndunarbæling
<u>Meltingarfæri</u>	
Algengar	uppköst, ógleði, vandamál í tönnum, tannholdsbólga, niðurgangur, kviðverkur, meltingartruflanir, hægðatregða, munnþurrkur eða þurrkur í hálsi, vindgangur
Sjaldgæfar	kyngingartregða
Tíðni ekki þekkt	<i>brísbólga</i>
<u>Lifur og gall</u>	
Tíðni ekki þekkt	<i>lifrabólga, gula</i>
<u>Húð og undirhúð</u>	
Algengar	andlitsbjúgur, purpuri, oftast lýst sem mari sem afleiðingu af áverka, útbrot, kláði, þrymlabólur
Tíðni ekki þekkt	<i>Stevens-Johnson heilkenni, húðþekjudrepslos, lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (sjá kafla 4.4), regnbogaroði, ofnæmisbjúgur (angioedema), hármíssir</i>
<u>Stoðkerfi og stoðvefur</u>	
Algengar	liðverkir, vöðvaverkir, bakverkur, kippir
Tíðni ekki þekkt	<i>rákvöðvalýsa, vöðvarkjarkrampi, versnun vöðvaslensfárs</i>
<u>Nýru og þvaggfæri</u>	
Tíðni ekki þekkt	<i>bráð nýrnabilun, þvagleki</i>
<u>Æxlunarfæri og brjóst</u>	
Algengar	getuleysi
Tíðni ekki þekkt	<i>ofstækkun brjósta, brjóstastækkun hjá körlum, kynlífsvandamál (þ.m.t. breytingar á kynhvöt, röskun á sáðláti, fullnægingarleysi)</i>
<u>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</u>	
Mjög algengar	þreyta, hiti
Algengar	bjúgur á útlimum, óeðlilegt göngulag, þróttleysi, verkur, lasleiki, flensulík einkenni
Sjaldgæfar	útbreiddur bjúgur
Tíðni ekki þekkt	<i>fráhvarfseinkenni* brjóstverkur. Tilkynnt hefur verið um skyndileg dauðsföll, en orsakatengsl við meðferð með gabapentini hafa ekki verið staðfest</i>
<u>Rannsóknaniðurstöður</u>	
Algengar	fækkun hvítra blóðfruma, þyngdaraukning
Sjaldgæfar	hækkun gildi lifrarensíma SGOT (ASAT), SGPT (ALAT) og gallrauða (bilirubins)
Tíðni ekki þekkt	<i>aukinn kreatínfósókinasi í blóði</i>
<u>Áverkar og eitranir</u>	
Algengar	áverkar vegna slysa, beinbrot, fleiður (abrasion).

* Fráhvarfseinkenni hafa komið fram bæði þegar skammtíma- og langtíma meðferð með gabapentíni hefur verið hætt eða skammtur minnkaður. Fráhvarfseinkenni geta komið fram skömmu eftir að töku er hætt eða skammtur minnkaður, yfirleitt innan 48 klukkustunda (sjá kafla 4.4).

Greint hefur verið frá tilvikum um bráða brisbólgu við meðferð með gabapentíni. Orsakatengsl við notkun gabapentíns eru óljós (sjá kafla 4.4).

Greint hefur verið frá vöðvakvilla með hækkuðum gildum kreatínínasa hjá sjúklingum í blóðskilun vegna nýrnabilunar á lokastigi.

Eingöngu í klínískum rannsóknum hjá börnum hefur verið greint frá öndunarfærasýkingum, miðeyrabólgu, krömpum og berkjubólgu. Auk þess var algengt í klínískum rannsóknum hjá börnum að greint væri frá árásargirni og sjúklegri hreyfipörf.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtnun

Gabapentin í skömmtnum allt að 49 g hefur ekki haft bráða, lífshættulega, eitrun í för með sér. Einkenni ofskömmtnunar eru meðal annars sundl, tvísýni, þvoglumæli, sljóleiki, meðvitundarleysi, svefnhöfði og vægur niðurgangur. Allir sjúklingarnir náðu sér að fullu með stuðningsmeðferð. Minnkað frásög gabapentíns í stórum skömmtnum takmarkar hugsanlega frásög lyfsins þegar ofskömmtnun á sér stað og dregur þannig úr eitrunaráhrifum ofskömmtnunar.

Ofskömmtnun gabapentíns, einkum samtímis öðrum lyfjum sem hafa slævandi áhrif á miðtaugakerfið, getur valdið dauðadái.

Þó fjarlægja megi gabapentin með blóðskilun hefur reynslan leitt í ljós að yfirleitt er ekki ástæða til þess. Hins vegar getur verið ástæða til blóðskilunar hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Skammtar allt að 8.000 mg/kg til inntöku reyndust ekki banvænir hjá músum og rottum. Einkenni bráðra eitrona hjá dýrum voru meðal annars skortur á samhæfingu, öndunarerfiðleikar, lokbrá, vanvirkni eða æsingur.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur verkjalyf og hitalækkandi lyf, gabapentínóíðar.
ATC flokkur: N02BF01.

Verkunarháttur

Gabapentin kemst auðveldlega til heila og kemur í veg fyrir flog í fjölda flogaveiki-dýralíkana. Gabapentin hefur hvorki sækni í GABAA eða GABAB viðtaka né breytir það umbroti GABA. Það binst ekki öðrum taugaboðefnaviðtökum í heila og hefur ekki áhrif á natríumgöng. Gabapentin binst með mikilli sækni í $\alpha 2\delta$ (alfa-2-delta) undireiningu spennustýrðra kalsíumganga og það er talið að bindingin við $\alpha 2\delta$ undireininguna geti verið tengd flogastöðvandi áhrifum hjá dýrum. Breiðvirk skimun bendir ekki til þess að það sé annað lyfjamark en $\alpha 2\delta$.

Niðurstöður úr nokkrum forklínískum líkönum gefa til kynna að lyfjafræðileg verkun gabapentins geti stafað af bindingu við $\alpha 2\delta$ með minnkaðri losun örvandi taugaboðefna á svæðum í miðtaugakerfinu. Slík virkni getur verið undirstaðan í flogastöðvandi áhrifum gabapentins. Þýðing þessarar verkunar gabapentins hvað varðar krampastillandi verkun hjá mönnum hefur ekki verið staðfest.

Gabapentin sýnir einnig virkni í nokkrum forklínískum sársauka-dýralíkönunum. Sértek binding gabapentins við $\alpha 2\delta$ undireiningu er talin geta haft áhrif á nokkra mismunandi vegu sem geta valdið verkjastillandi áhrifum í dýralíkönunum. Verkjastillandi áhrif gabapentins geta komið fram í mænu, sem og í æðri heilastöðvum, með samverkun við fallandi sársaukahamlandi brautir (descending pain inhibitory pathways). Klínísk þýðing þessara forklínísku eiginleika hjá mönnum er óþekkt.

Klínísk verkun og öryggi

Klínísk rannsókn á viðbótarmeðferð við hlutflogum hjá einstaklingum frá 3 til 12 ára, sýndi fram á mun, en þó ekki tölfræðilega marktækan, á 50% svörunarhlutfalli gabapentins samanborið við lyfleysu, gabapentini í vil. Auk þess sýndi eftirágreiðing á svörunarhlutfalli eftir aldri, ekki tölfræðilega marktæk áhrif á aldur, hvort heldur skoðað var eftir samfelldum aldri eða eftir greiningu í tvo flokka (aldursflokkar 3-5 og 6-12 ára).

Greint er frá niðurstöðum úr þessari eftirágreiðingunni í eftirfarandi töflu:

Svörun ($\geq 50\%$ aukning) miðað við meðferð og aldur MITT* þýðis			
Aldursflokkur	Lyfleysa	Gabapentin	p-gildi
<6 ára	4/21 (19,0%)	4/17 (23,5%)	0,7362
6-12 ára	17/99 (17,2%)	20/96 (20,8%)	0,5144

*Hið meðhöndlaða þýði (MITT (modified intent to treat) population) var skilgreint sem allir sjúklingar valdir af handahófi í rannsókn á lyfinu, sem einnig héldu nákvæma dagbók yfir köst á 28 daga tímabili, bæði frá upphafi og í tvíblindu fasanum.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eftir inntöku næst hámarksþéttni gabapentins í plasma eftir 2 til 3 klst. Aðgengi gabapentins (sá hluti þess sem frásogast) hefur tilhneigingu til að minnka með stækkandi skömmtum.

Heildaraðgengi 300 mg hylkis er u.þ.b. 60%. Fæða, þar með talið fituríkt fæði, hefur ekki klínísk marktæk áhrif á lyfjahvörf gabapentins.

Lyfjahvörf gabapentins breytast ekki við endurtekna notkun. Þó að plasmabéttni væri yfirleitt á milli 2 $\mu\text{g/ml}$ og 20 $\mu\text{g/ml}$ í klínískum rannsóknum, sagði sú plasmabéttni ekki fyrir um öryggi og verkun. Mæligildi lyfjahvarfa eru gefin upp í töflu 3.

Tafla 3

Samantekt á meðalgildum (%CV) mæligilda lyfjahvarfa gabapentins við jafnvægi á 8 klst. fresti eftir gjöf

Mæligildi lyfjahvarfa	300 mg (N = 7)		400 mg (N = 14)		800 mg (N = 14)	
	Meðaltal	% CV	Meðaltal	% CV	Meðaltal	% CV
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	4,02	(24)	5,74	(38)	8,71	(29)
t_{max} (klst.)	2,7	(18)	2,1	(54)	1,6	(76)
T_{1/2} (klst.)	5,2	(12)	10,8	(89)	10,6	(41)
AUC (0-8) ($\mu\text{g} \times \text{klst./ml}$)	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
Ae% (%)	NA	NA	47,2	(25)	34,4	(37)

C_{max} = Hámarksplasmabéttni við jafnvægi

t_{max} = Tími C_{max}

T_{1/2} = Helmingunartími brotthvarfs

AUC(0-8) = Blóðþéttni undir plasmabéttni ferli frá tíma 0 til 8 klst. eftir gjöf.

Ae% = Hlutfall í prósentum sem útskilst í þvag á tímabilinu 0 til 8 klst. eftir að skammtur er tekinn.

NA = Ekki fyrir hendi

Dreifing

Gabapentin binst ekki plasmapróteinum og dreifingarrúmmál jafngildir 57,7 lítrum. Hjá sjúklingum með flogaveiki er þéttni í mænuvökva u.þ.b. 20% af samsvarandi lægstu plasmabéttni við jafnvægi. Gabapentin skilst út í brjóstamjól.

Umbrot

Engar vísbendingar eru um umbrot gabapentins hjá mönnum. Gabapentin hvetur ekki hin ýmsu oxidasaensím í lifur sem taka þátt í umbrotum lyfja.

Brotthvarf

Brotthvarf gabapentins er eingöngu um nýru sem óbreytt lyf. Helmingunartími gabapentins er ekki skammtaháður og er að meðaltali 5 til 7 klst.

Hjá öldruðum og sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi er úthreinsun úr plasma skert. Hraði brotthvarfs, plasma- og nýrnaúthreinsun gabapentins eru í réttu hlutfalli við kreatinínúthreinsun.

Hægt er að fjarlægja gabapentin úr plasma með blóðskilun. Skammtaaðlögun er ráðlögð hjá þeim sjúklingum sem eru með skerta nýrnastarfsemi og þeim sem eru í blóðskilun (sjá kafla 4.2).

Upplýsingar um lyfjahvörf gabapentins hjá börnum voru fengnar með rannsókn á 50 heilbrigðum einstaklingum á aldrinum 1 mánaðar til 12 ára. Almennt var plasmabéttni hjá börnum >5 ára svipuð og hjá fullorðum þegar skammtar voru gefnir á grundvelli mg/kg.

Í lyfjahvarfafræðilegri rannsókn sem gerð var hjá 24 heilbrigðum 1 til 48 mánaða gömlum börnum var sýnt fram á um 30% minna aðgengi lyfsins (AUC), lægri hámarkþéttni í plasma (C_{max}) og hærri útskilnað miðað við líkamsþyngd í samanburði við fyrirliggjandi upplýsingar fyrir börn eldri en 5 ára.

Línulegt/ólínulegt samband

Aðgengi gabapentins (sá hluti þess sem frásogast) minnkar með stækkandi skömmtum sem leiðir til ólínuleika mæligilda lyfjahvarfa, sem á einnig við um aðgengismæligildi (F) t.d. $Ae\%$, CL/F , Vd/F . Lyfjahvörfum brotthvarfs (mæligildi lyfjahvarfa fyrir utan F, svo sem CLr og $T_{1/2}$), er best lýst sem línulegum lyfjahvörfum. Plasmabéttni gabapentins við jafnvægi er fyrirsjáanleg á grundvelli gagna um einn skammt.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Krabbameinsvaldandi áhrif

Gabapentin var gefið músum í fæðu í skömmtunum 200, 600 og 2.000 mg/kg/dag og rottum 250, 1000 og 2000 mg/kg/dag í tvö ár. Tölfræðilega marktæk aukning á tíðni kirtilfrumuæxla sást í brisi, eingöngu hjá karlkyns rottum við hæstu skammta. Hámarks plasmabéttni hjá rottum þegar gefin eru 2000 mg/kg/dag er tífalt hærri en hjá mönnum sem fá 3600 mg/dag. Kirtilfrumuæxlin hjá karkynsrottunum voru ekki á alvarlegu stigi, höfðu ekki áhrif á lifun, mynduðu ekki meinvörp og uxu ekki inn í nærliggjandi vefi og voru svipuð þeim sem fram komu í samanburðarrannsóknum. Ekki er þekkt hvort þessi myndun kirtilfrumuæxla í brisi hjá karlkynsrottum hefur þýðingu varðandi krabbameinshættu hjá mönnum.

Stökkbreytingar

Gabapentin hafði ekki eitrunaráhrif á erfðaeftni. Það hafði ekki stökkbreytandi áhrif *in vitro* í hefðbundnum prófunum á bakteríu- eða spendýrafrumum. Gabapentin orsakaði ekki frávik í

uppbyggingu litninga hjá spendýrum *in vitro* eða *in vivo* og orsakaði ekki örkjarnamyndun í beinmerg hamstra.

Skert frjósemi

Engar aukaverkanir voru á frjósemi og æxlun hjá rottum við skammta allt að 2000 mg/kg (u.þ.b. fimmfaldur daglegur hámarksskammtur ætlaður mönnum á grundvelli líkamsyfirborðs mg/m²).

Vansköpunarvaldandi áhrif

Í samanburðarrannsóknum jók gabapentin ekki tíðni vanskapana hjá afkvæmum músa, rotta eða kanína í skömmtum sem voru 50-, 30- og 25-faldir, skv. röð upptalningar, ráðlagðir 3600 mg dagsskammtar ætlaðir mönnum (fjór-, fimm- eða áttfaldur, skv. röð upptalningar, daglegur skammtur hjá mönnum á grundvelli líkamsyfirborðs mg/m²).

Gabapentin orsakaði seinkun beinmyndunar í höfuðkúpu, hrygg, framlimum og afturlimum nagdýra, til marks um þroskaseinkun hjá fósturvísu. Þessi áhrif komu fram þegar ungafullum músunum var gefið til inntöku 1000 eða 3000 mg/kg/dag á því tímabili sem líffæri voru að myndast og hjá rottum sem fengu 2000 mg/kg fyrir og á meðan á mökun stóð og allan meðgöngutímann. Þessir skammtar eru u.þ.b. 1- til 5-faldur ráðlagður 3600 mg skammtur ætlaður mönnum á grundvelli mg/m².

Engin áhrif sáust hjá ungafullum músunum sem fengu 500 mg/kg/dag (u.þ.b. ½ dagsskammt ætlaðan mönnum á grundvelli mg/m²).

Aukin tíðni þvagpípuþans og/eða vatnsnýra kom fram hjá rottum sem fengu 2000 mg/kg/dag í rannsókn sem var gerð á frjósemi og æxlunarferli í heild, 1500 mg/dag í rannsókn á vansköpunum, og 500, 1000 og 2000 mg/kg/dag í rannsókn á síðari hluta fósturskeiðs og eftir fæðingu (peri- og postnatal). Marktækni þessara niðurstaðna er ekki þekkt en þær hafa tengst seinkun þroska. Þessir skammtar eru um það bil 1- til 5-faldur sá 3600 mg dagsskammtur sem er ætlaður mönnum á grundvelli mg/m².

Í rannsókn á vansköpunarvaldandi áhrifum hjá kaninum, kom fram aukin tíðni fósturláta eftir hreiðrun á tímabili líffæramyndunar við skammta sem voru 60, 300, og 1500 mg/kg/dag. Þessir skammtar eru ¼- til 8-faldur 3600 mg dagsskammtur ætlaður mönnum á grundvelli mg/m².

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Gabagen 300 mg hylki, hörð

Innihald hylkis:

Talkúm

Maíssterkja

Hylkið sjálft:

Gelátín

Erythrosin (E127)

Sunset yellow (E110)

Títantvíoxíð (E171)

Prentblek:

Gljálakk

Svart járnnoxíð (E172)

Própýlenglýkól

Gabagen 400 mg hylki, hörð

Innihald hylkis:

Talkúm

Maíssterkja

Hylkið sjálft:

Gelatín

Svart járnnoxíð (E172)

Rautt járnnoxíð (E172)

Gult járnnoxíð (E172)

Títantvíoxíð (E171)

Prentblek:

Gljálakk

Svart járnnoxíð (172)

Própýlenglýkól

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C. Geymið í upprunalegum umbúðum. Geymið þynnur í ytri öskju.

6.5 Gerð íláts og innihald

Gegnsæjar PVC/PVdC-álþynnur

Gabagen 300 mg hylki, hörð

Pakkningastærðir: 10, 20, 28, 50, 90, 100, 200 (2x100), 500 (10x50) eða 1000 (20x50) hylki, hörð

Gabagen 400 mg hylki, hörð

Pakkningastærðir: 10, 20, 28, 30, 50, 90, 100, 200 (2x100), 500 (10x50) eða 1000 (20x50) hylki, hörð

HDPE glas:

Gabagen 300 mg hylki, hörð

Pakkningastærð: 100 hylki, hörð

Gabagen 400 mg hylki, hörð

Pakkningastærð: 100 hylki, hörð

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Alvogen ehf.
Smáratorgi 3
201 Kópavogur
Ísland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Gabagen 300 mg hylki, hörð: IS/1/23/118/01
Gabagen 400 mg hylki, hörð: IS/1/23/118/02

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19. janúar 2024.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

3. mars 2026.