

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Gabapenstad 100 mg hörð hylki.
Gabapenstad 300 mg hörð hylki.
Gabapenstad 400 mg hörð hylki.

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert 100 mg hart hylki inniheldur 100 mg af gabapentini.
Hvert 300 mg hart hylki inniheldur 300 mg af gabapentini.
Hvert 400 mg hart hylki inniheldur 400 mg af gabapentini.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert 100 mg hylki inniheldur 22,50 mg af laktósa.
Hvert 300 mg hylki inniheldur 67,50 mg af laktósa.
Hvert 400 mg hylki inniheldur 90,00 mg af laktósa.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki.

Gabapenstad 100 mg hörð hylki:

hart gelatínhylki (stærð 3), með hvítum ógegnsæjum botni og loki.

Gabapenstad 300 mg hörð hylki:

hart gelatínhylki (stærð 1), með gulum ógegnsæjum botni og loki.

Gabapenstad 400 mg hörð hylki

hart gelatínhylki (stærð 0), með appelsínugulum ógegnsæjum botni og loki.

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 unglíngum, 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

Áætlun um ráðlagða skammtaaðlögun í upphafi meðferðar, vegna allra ábendinga, fyrir fullorðna og unglunga, 12 ára og eldri má sjá í töflu 1. Skammtaleiðbeiningar fyrir börn yngri en 12 ára eru í undirkafla, síðar í kaflanum.

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

Meðferð með gabapentini 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 langtíma meðferð 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. Hefja má meðferð með því að aðlaga skammt 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 til 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 að 3.600 mg/dag er 3 vikur. Skammtar allt að 4.800 mg/dag hafa þolast vel í opnum klínískum langtíma rannsóknum. Heildardagskammti skal skipt í þrjú staka skammta, hámarkstími milli skammta á ekki að vera lengri en 12 klst., til að koma í veg fyrir að krampar komi fram.

Börn 6 ára og eldri

Upphafsskammtur á að vera á milli 10 og 15 mg/kg/dag og virkur skammtur næst með því að auka skammt 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 langtíma rannsóknum. Heildardagskammti skal skipt í þrjú staka skammta, hámarkstími milli skammta á ekki að vera lengri en 12 klst.

Ekki er nauðsynlegt að fylgjast með plasmabéttni gabapentins til að finna ákjósanlegan meðferðarskammt. Ennfremur 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 því að aðlaga skammt eins og lýst er í töflu 1. Að öðrum kosti er upphafsskammtur 900 mg/dag, gefinn sem þrjú jafnir skammtar. Síðan má, með hliðsjón af svörum og þoli hvers sjúklings, auka skammtinn smám saman um 300 mg/dag í einu, annan til 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, að 2.400 mg/dag er 2 vikur og að 3.600 mg er 3 vikur.

Öryggi og verkun meðferðar með gabapentini við útlægum taugaverkjum, svo sem slæmum útlægum taugaverkjum tengdum sykursýki og taugahvoti í kjölfar herpessýkingar, hefur ekki verið metið í klínískum rannsóknum sem staðið hafa yfir lengur en í 5 mánuði. Ef sjúklingur þarfnast lengri meðferðar en í 5 mánuði vegna útlægs taugaverks skal læknirinn 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, annaðhvort með því að nota minni skammt eða hafa lengri tíma á milli þess sem skammtur er aukinn.

Aldraðir (eldri en 65 ára)

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

Skert nýrnastarfsemi

Skammtaaðlögun er ráðlögð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, eins og lýst er í töflu 2, og/eða hjá þeim sem eru í blóðskilun. Nota má gabapentin 100 mg hylki til að fylgja skammtaleiðbeiningum fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi.

| Tafla 2 | |
|---|---|
| SKAMMTUR GABAPENTINS HANDA FULLORÐNUM, MEÐ HLIÐSJÓN AF NÝRNASTARFSEMI | |
| Kreatínín úthreinsun (ml/mín.) | Heildardagsskammtur ^a (mg/dag) |
| ≥80 | 900-3.600 |
| 50-79 | 600-1.800 |
| 30-49 | 300-900 |
| 15-29 | 150 ^b -600 |
| <15 ^c | 150 ^b -300 |

^aHeildardagsskammti skal skipta í þrjá staka skammta. Minni skammtar eru ætlaðir sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun <79 ml/mín.).

^bGefið í 300 mg skömmtum annan hvern dag.

^cHjá sjúklingum með kreatínín úthreinsun <15 ml/mín., skal minnka skammtinn hlutfallslega út frá kreatínín úthreinsun (t.d. eiga sjúklingar með kreatínín úthreinsun 7,5 ml/mín. að fá helming þess skammts sem sjúklingar með kreatínín úthreinsun 15 ml/mín. fá).

Notkun hjá sjúklingum í blóðskilun

Hjá sjúklingum með þvagþurrð sem eru í blóðskilun og hafa aldrei fengið gabapentin, er ráðlagt að gefa 300-400 mg hleðsluskammt, síðan 200 til 300 mg af gabapentini eftir hverjar 4 klst. í blóðskilun. Á þeim dögum sem engin blóðskilun er skal ekki að nota gabapentin.

Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi sem eru í blóðskilun skal byggja viðhaldsskammt á leiðbeiningunum sem gefnar eru í töflu 2. Auk viðhaldsskammts er ráðlagt 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 hjálparefnanna 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.

Bráðaofnæmi

Gabapentin getur valdið bráðaofnæmi. Í þeim tilvikum sem tilkynnt hefur verið um hafa teiknog einkenni m.a. verið öndunarerfiðleikar, þroti í vörum, hálsi eða tungu, og lágþrýstingur sem þarfnast bráðameðferðar. Leiðbeina skal sjúklingum að hætta notkun gabapentins og leita tafarlaust læknaðstoðar ef fram koma teikn eða einkenni um ofnæmislost (sjá kafla 4.8).

Sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígshögðun

Tilkynnt hefur verið um sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígshögðun hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir hafa verið með flogaveikilyfjum við ýmsum ábendingum. Í safngreiningu á slembiröðuðum rannsóknum með samanburði við lyfleysu sem gerðar voru á flogaveikilyfjum, kom fram lítillaga aukin hætta á sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshögðun. Verkunarháttur þessarar áhættu er ekki þekktur. Tilvik sjálfsvígshugsana og sjálfsvígshögðunar hafa sést hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð með gabapentíni eftir markaðssetningu lyfsins (sjá kafla 4.8).

Ráðleggja á sjúklingum (og umönnunaraðilum þeirra) að leita til læknis ef merki um sjálfsvígshugsanir eða sjálfsvígshögðun koma fram. Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til sjálfsvígshugsana og sjálfsvígshögðunar og íhuga viðeigandi meðferð. Íhuga skal að hætta meðferð með gabapentíni ef sjálfsvígshugsanir eða sjálfsvígshögðun 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

Þó engar vísbendingar hafi komið fram um endurkomu floga (rebound seizures) í tengslum við gabapentin, getur flogafár (status epilepticus) komið fram þegar notkun krampastillandi lyfja er hætt snögglega hjá sjúklingum með flogaveiki (sjá kafla 4.2).

Eins og við á um önnur flogaveikilyf, geta sumir sjúklingar á meðferð með gabapentíni 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 störuflögum og getur gert þau verri hjá sumum sjúklingum. Því skal nota gabapentin með varúð hjá sjúklingum með blönduð flog, þar með talið störuflög.

Meðferð með gabapentíni hefur verið tengd sundli og svefnhöfga, sem getur valdið auknum fjölda áverka vegna slysa (bylta) hjá öldruðum. Eftir markaðssetningu hefur einnig verið tilkynnt um meðvitundarleysi, ringlun og andlega skerðingu. Því skal ráðleggja sjúklingum að gæta varúðar þar til þeir þekkja hugsanleg áhrif lyfsins.

Samhliðanotkun með ópíóíðum

Fylgjast skal sérstaklega vel með með vísbendingum um bælingu á miðtaugakerfi hjá sjúklingum sem þurfa samhliðameðferð með ópíóíðum, s.s. svefnhöfga, slævingu og öndunarbælingu. Sjúklingar sem nota gabapentín og morphín samhliða geta fundið fyrir aukningu á styrk gabapentíns. Minnka skal skammt gabapentíns eða ópíóíða eftir því sem við á (sjá kafla 4.5).

Öndunarbæling

Gabapentín 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.

Vöðvaslensfár

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

Aldaðir (eldri en 65 ára)

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

Börn

Ahrif langtíma meðferðar með gabapentíni (lengri en 36 vikur) á námshæfni, greind og þroska barna og ungingla hafa ekki verið nægjanlega rannsökuð. Því þarf að meta ávinning langtíma meðferðar umfram áhættu.

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 hætta 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.

Fráhvarfseinkenni

Fráhvarfseinkenni hafa komið fram bæði þegar skammtíma- og langtímameðferð 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. Fráhvarfseinkenni 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 (dípstick), á heildarmagni próteins í þvagi. Því er ráðlagt að jákvæð niðurstaða sem fengin er með þvagstrímlum sé staðfest með annarri greiningaraðferð, s.s. Biuret-greiningu, „turbidimetric“ eða „dye-binding“, eða að þessar aðferðir séu notaðar strax í upphafi.

Gabapentín hörð hylki innihalda laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásög, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Tilkynnt hefur verið um tilfelli öndunarbælingar og/eða slævandi áhrif í tengslum við notkun gabapentins og ópíóíða, bæði með almennum tilkynningum um aukaverkanir (spontaneous) og í ritrýndum tímaritum (literature). Í sumum þessara tilkynninga telja höfundar þetta vera sérstakt áhyggjuefni þegar gabapentin og ópíóíðar eru notaðir saman, einkum hjá öldruðum sjúklingum.

Í rannsókn hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum (N=12), var meðaltal AUC fyrir gabapentin, þegar 60 mg morphin forðahylki var gefið tveimur klst. fyrir gjöf 600 mg gabapentin hylkis, um 44% hærra en þegar gabapentin var gefið án morphins. Því skal fylgjast vel með einkennum um slævingu miðtaugakerfis hjá sjúklingum sem þurfa samhliðameðferð með ópíóíðum, s.s. svefnhöfga, slævandi áhrifum og öndunarbælingu, og minnka skammt gabapentins eða ópíóíða eftir aðstæðum.

Ekki hafa sést neinar milliverkanir á milli gabapentins og phenobarbitals, phenytoins, valproic súru eða carbamazepins.

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

Samhliðagjöf gabapentins og getnaðarvarnarlyfja til inntöku sem innihalda norethindron og/eða ethinylestradiol hefur ekki áhrif á lyfjahlvörð þessara lyfja við stöðuga þéttni.

Samhliðagjöf gabapentins og sýrubindandi lyfja sem innihalda ál og magnesíum minnkar aðgengi gabapentins um allt að 24%. Ráðlagt er að gabapentin sé tekið í fyrsta lagi tveimur klst. eftir töku sýrubindandi lyfja.

Probenecid hefur ekki áhrif á útskilnað gabapentins um nýru.

Örlítið minnkaður útskilnaður gabapentins um nýru, sem sést hefur þegar það er gefið samhliðacimetidini, er ekki talinn hafa klíniska þýðingu.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Áhætta sem tengist flogaveiki og flogaveikilyfjum yfirleitt

Hætta á fæðingargöllum er tvisvar til þrisvar sinnum meiri hjá börnum mæðra sem eru á meðferð með flogaveikilyfjum. Algengast er að tilkynnt hafi verið um skarð í vör, vansköpun á hjarta og æðakerfi og fósturmænu. Fjöllumfjameðferð með flogaveikilyfjum tengist hugsanlega meiri hættu á fæðingargöllum en einlyfjameðferð, því er mikilvægt að nota einlyfjameðferð alltaf þegar hægt er. Veita á þeim konum sérfræðiráðgjöf sem líklegt er að verði þungaðar eða geta orðið þungaðar og endurmeta á þörf fyrir meðferð með flogaveikilyfjum þegar kona ráðgerir þungun. Ekki skal hætta meðferð með flogaveikilyfjum snögglega, þar sem slíkt getur haft í för með sér gegnumbrotsflog (breakthrough seizures), sem geta haft alvarlegar afleiðingar fyrir bæði móður og barn. Í mjög sjaldgæfum tilfellum hefur komið fram seinkun á þroska hjá börnum mæðra með flogaveiki. Ekki er hægt að greina á milli hvort seinkunin á þroska er vegna erfðafræðilegra þátta, félagslegra þátta, flogaveiki móður eða meðferðar með flogaveikilyfjum.

Áhætta sem tengist gabapentini

Takmörkuð reynsla er af notkun gabapentins á meðgöngu.

Í dýraránnsóknnum hafa komið fram eituráhrif á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta hjá mönnum er óþekkt. Gabapentin 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 um 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

fráhvarfsheilkenni nýbura. Fylgjast skal náíð með nýburum.

Brjóstagjöf

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

Frjósemi

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

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Gabapentin getur haft lítil eða væg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Gabapentin hefur áhrif á miðtaugakerfið og getur valdið svefnhöfða, sundli eða svipuðum einkennum. Jafnvel þótt slík einkenni séu lítil eða væg geta þessi áhrif verið hættuleg ef sjúklingur ekur eða stjórnar vélum. Þetta á sérstaklega við í upphafi meðferðar og eftir aukningu skammts.

4.8 Aukaverkanir

Aukaverkanir sem komu fram í klínískum rannsóknnum á flogaveiki (fjöllyfja- og einlyfjameðferð) og taugaverkjum eru taldar upp hér á eftir, flokkaðar eftir líffæraflokkum og tíðni: (mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); 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 rannsóknnum, var aukaverkunin flokkuð samkvæmt hæstu tíðni sem tilkynnt var um.

Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um eftir markaðssetningu eru skráðar hér aftar með skáletri sem „Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)“.

Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra

Mjög algengar: veirusýking

Algengar: lungnabólga, öndunarfærasýking, þvagfærasýking, sýking, miðeyrabólga

Blóð og eitlar

Algengar: hvítfrumnafæð

Tíðni ekki þekkt: blóðflagnafæð

Ónæmiskerfi

Sjaldgæfar: ofnæmi (þ.m.t. ofsakláði)

Tíðni ekki þekkt: ofnæmisheilkenni, altæk viðbrögð með mismunandi einkennum, þ.m.t. hita, útbrotum, lifrabólgu, eitlastækkun, fjölgun rauðkyrninga og stundum öðrum teiknum og einkennum, bráðaofnæmi (sjá kafla 4.4)

Efnaskipti og næring

Algengar: lysterleysi, aukin matarlyst

Sjaldgæfar: blóðsykurshækkun (sést oftast hjá sjúklingum með sykursýki)

Mjög sjaldgæfar: blóðsykurslækkun (sést oftast hjá sjúklingum með sykursýki)

Tíðni ekki þekkt: blóðnatríumlækkun

Geðræn vandamál

Algengar: fjandsamlegt viðmót, ringlun og tilfinningalegt ójafnvægi, þunglyndi, kvíði, taugaóstyrkur, afbrigðilegar hugsanir

Sjaldgæfar: æsingur

Tíðni ekki þekkt: ofskynjanir, sjálfsvígshugsanir, lyfjaávani

Taugakerfi

Mjög algengar: svefnhöfgi, sundl, ósamhæfðar hreyfingar
Algengar: krampar, sjúkleg hreyfiþörf, tormæli, minnisleysi, skjálfti, svefnleysi, höfuðverkur, truflun á húðskyni s.s. náladofi, minnkað snertiskyn, ósamhæfðar vöðvahreyfingar, augntin, aukin, minnkuð eða skert viðbrögð
Sjaldgæfar: vanhreyfni, andleg skerðing
Mjög sjaldgæfar: meðvitundarleysi
Tíðni ekki þekkt: *aðrir hreyfingakvilla (t.d. fettur og brettur, hreyfitruflun, truflun á vöðvaspennu)*

Augu

Algengar: sjóntruflanir eins og sjóndepra, tvísýni

Eyru og völungarhús

Algengar: svimi
Tíðni ekki þekkt: *eyrnasuð*

Hjarta

Sjaldgæfar: hjartsláttarónot

Æðar

Algengar: háþrýstingur, æðavíkkun

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Algengar: mæði, berkjubólga, kokbólga, hósti, nefslímubólga
Mjög sjaldgæfar: öndunarbæling

Meltingarfæri

Algengar: uppköst, ógleði, vandamál í tönnum, tannholdsbólga, niðurgangur, kviðverkur, meltingartruflanir, hægðatregða, munnþurrkur eða þurrkur í hálsi, vindgangur
Sjaldgæfar: kyngingartregða
Tíðni ekki þekkt: *brisbólga*

Lifur og gall

Tíðni ekki þekkt: *lifrabólga, gula*

Húð og undirhúð

Algengar: andlitsbjúgur, purpuri sem oftast er lýst sem mari eftir áverka, útbrot, kláði, þrymlabólur
Tíðni ekki þekkt: *Stevens-Johnson heilkenni, húðþekjudrepslos, lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (sjá kafla 4.4), regnbogaróði, ofnæmisbjúgur, hármíssir*

Stoðkerfi og bandvefur

Algengar: liðverkir, vöðvaverkir, bakverkur, kippir
Tíðni ekki þekkt: *rákvöðvalýsa, vöðvayrkkjakrampi, versnun vöðvaslensfárs*

Nýru og þvagfæri

Tíðni ekki þekkt: *bráð nýrnabilun, þvagleki*

Æxlunarfæri og brjóst

Algengar: getuleysi
Tíðni ekki þekkt: *ofstækkun brjósta, brjóstastækkun hjá körlum, kynlífsvandamál (þ.m.t. breyting á kynhvöt, röskun á sáðláti og fullnægingarleysi)*

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Mjög algengar: þreyta, hiti

Algengar: bjúgur á útlimum, óeðlilegt göngulag, þróttleysi, verkur, lasleiki, flensulík einkenni
Sjaldgæfar: útbreiddur bjúgur
Tíðni ekki þekkt: *fráhvarfseinkenni**, *brjóstverkur*. *Tilkynnt hefur verið um skyndileg dauðsföll, en orsakatengsl við meðferð með gabapentini hafa ekki verið staðfest.*

Rannsóknaniðurstöður

Algengar: fækkun hvítra blóðfruma, þyngdaraukning
Sjaldgæfar: hækkuð gildi lifrarensíma SGOT (ASAT), SGPT (ALAT) og bilirubins
Tíðni ekki þekkt: *aukinn kreatínínasi í blóði*

Áverkar og eitranir

Algengar: áverkar vegna slyss, beinbrot, fleiður (abrasion)
Sjaldgæfar: byltur

*Fráhvarfseinkenni hafa komið fram bæði þegar skammtíma- og langtímameðferð með gabapentini 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)

Tilkynnt hefur verið um tilvik um bráða brisbólgu við meðferð með gabapentini. Orsakatengsl við notkun gabapentins eru óljós (sjá kafla 4.4).

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

Í klínískum rannsóknum hjá börnum eingöngu, hefur verið tilkynnt um öndunarfarasýkingar, miðeyrabólgu, krampa og berkjubólgu. Auk þess var algengt í klínískum rannsóknum hjá börnum að tilkynnt væri um árásargirni og sjúklega hreyfiþörf.

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 Ofskömmtun

Gabapentin í skömmtum allt að 49 g hefur ekki haft bráða, lífshættulega eitrun í för með sér. Einkenni ofskömmtunar eru m.a. sundl, tvísýni, þvoglumæli, sljóleiki, meðvitundarleysi, svefnhöfgi og vægur niðurgangur. Allir sjúklingarnir náðu sér að fullu með stuðningsmeðferð. Minnkað frásog gabapentins í stærri skömmtum takmarkar hugsanlega frásog lyfsins þegar ofskömmtun á sér stað og dregur þannig úr eiturverkun ofskömmtunar.

Ofskömmtun gabapentins, einkum ásamt öðrum lyfjum sem hafa slævandi áhrif á miðtaugakerfið, getur valdið dái.

Þó hægt sé að fjarlægja 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 verulega skerta nýrnastarfsemi.

Skammtar allt að 8.000 mg/kg til inntöku reyndust ekki banvænir hjá músum og rottum. Einkenni bráðrar eitrunar hjá dýrum voru m.a. skortur á samhæfingu, öndunarerfiðleikar, lokbrá (ptosis), vanvirkni og æsingur.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Verkjalyf, önnur verkjalyf og hitalækkandi lyf
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 við $\alpha 2\delta$ (alfa-2-delta) undireiningu spennustýrðra kalsíumganga og það er talið að bindingin við $\alpha 2\delta$ undireininguna eigi þátt í flogahamlandi áhrifum hjá dýrum. Breiðvirk skimun bendir ekki til þess að það sé annað lyfjamerk 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 verkun í nokkrum forklínískum sársauka-dýralíkönnum. Sértek binding gabapentins við $\alpha 2\delta$ undireiningu er talin geta haft áhrif á nokkra mismunandi vegu sem geta valdið verkjastillandi áhrifum í dýralíkönnum. Verkjastillandi áhrif gabapentins geta komið fram í mænu, sem og í æðri heilastöðvum, með samverkun við fallandi sársaukahamlandi brautir (descending pain inhibitory pathways). Þýðing þessara forklínísku eiginleika fyrir klíniska verkun hjá mönnum er óþekkt.

Klínísk verkun og öryggi

Í klínískri rannsókn á viðbótarmeðferð við hlutaflogum, hjá einstaklingum frá 3 til 12 ára, var sýnt fram á mun, en þó ekki tölfræðilega marktækan, á 50% svörunarhlutfalli gabapentins samanborið við lyfleysu, gabapentini í vil. Auk þess sýndi eftiragreining 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). Niðurstöður úr þessari eftiragreiningu eru dregnar saman í eftirfarandi töflu:

| Svörun ($\geq 50\%$ aukning) eftir meðferð og aldri 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 rannsóknar og í tvíblinda fasanum.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

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 gjöf. Þó svo plasmáþéttni gabapentins væri almennt á milli 2 $\mu\text{g/ml}$ og 20 $\mu\text{g/ml}$ í klínískum rannsóknum, sagði sú plasmáþéttni ekki fyrir um öryggi og verkun. Mæligildi lyfjahvarfa eru gefin upp í töflu 3.

Tafla 3

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

fresti

| Mæligildi lyfjahvarfa | 300 mg (N=7) | | 400 mg (N=14) | | 800 mg (N=14) | |
|---------------------------|-----------------|------|------------------|------|------------------|------|
| | Meðaltal | % CV | Meðaltal | % CV | Meðaltal | % CV |
| C _{max} (µg/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) (µg x klst./ml) | 24,8 | (24) | 34,5 | (34) | 51,4 | (27) |
| Ae% (%) | NA | NA | 47,2 | (25) | 34,4 | (37) |

C_{max} = Hámarksplasmaþéttni við jafnvægi

t_{max} = Tími C_{max}

T_{1/2} = Helmingunartími brotthvarfs

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

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

NA = Ekki fyrir hendi

Dreifing

Gabapentín er ekki bundið plasmapróteinum og dreifingarrúmmál jafngildir 57,7 lítrum. Hjá sjúklingum með flogaveiki er þéttni í mænuvökva u.þ.b. 20% af samsvarandi minnstu plasmaþéttni við jafnvægi. Gabapentín finnst í brjóstamjólk hjá mjólkandi konum.

Umbrot

Engar vísbendingar eru um umbrot gabapentíns hjá mönnum. Gabapentín hvetur ekki hin ýmsu oxidasaensím í lifur sem taka þátt í umbroti lyfja.

Brotthvarf

Gabapentín er eingöngu skilið út á óbreyttu formi um nýru. Helmingunartími gabapentíns er ekki skammtaháður og er að meðaltali 5 til 7 klst.

Hjá öldruðum og sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi er úthreinsun úr plasma minnkuð. Hraði brotthvarfs, plasma- og nýrnaúthreinsun gabapentíns eru í réttu hlutfalli við kreatínín úthreinsun.

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

Upplýsingar um lyfjavörð gabapentíns hjá börnum voru fengnar með rannsókn á 50 heilbrigðum einstaklingum á aldrinum 1 mánaða til 12 ára. Almennt var plasmaþéttni hjá börnum >5 ára svipuð og hjá fullorðum þegar skammtar voru gefnir byggt á mg/kg. Í lyfjahvarfafræðilegri rannsókn sem gerð var hjá 24 heilbrigðum, 1 til 48 mánaða gömlum, börnum var sýnt fram á um 30% minni útsetningu lyfsins (AUC), minni hámarksþéttni í plasma (C_{max}) og aukinn útskilnað samkvæmt líkamsþyngd í samanburði við fyrirliggjandi upplýsingar fyrir börn eldri en 5 ára.

Línulegt/ólínulegt samband

Aðgengi gabapentíns (sá hluti þess sem frásogast) minnkar með stækkandi skömmtum sem leiðir til ólínuleika mæligilda lyfjahvarfa, sem einnig á við um aðgengismæligildi (F) t.d. Ae%, CL/F, Vd/F. Lyfjavörðum brotthvarfs (mæligildi lyfjahvarfa fyrir utan F, s.s. CLr og T_{1/2}), er best lýst sem línulegum lyfjavörðum. Plasmaþéttni gabapentíns við jafnvægi er fyrirsjáanleg á byggt á gögnum fyrir stakan skammt.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Krabbameinsvaldandi áhrif

Gabapentín var gefið músum í fæðu í skömmtum sem voru 200, 600 og 2.000 mg/kg/dag og rottum í skömmtum sem voru 250, 1.000 og 2.000 mg/kg/dag í tvö ár. Tölfræðilega marktæk aukning á tíðni kirtilfrumuæxla sást í brisi, eingöngu hjá karlkyns rottum við stærstu skammta. Hámarks plasmaþéttni hjá rottum þegar gefin eru 2.000 mg/kg/dag er tífalt meiri en hjá mönnum sem fá 3.600 mg/dag. Kirtilfrumuæxlin hjá karkynsrottum 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 sáust hjá samanburðarviðföngum. Ekki er þekkt hvort þessi myndun kirtilfrumuæxla í brisi hjá karlkynsrottum hefur þýðingu varðandi hættu á krabbameini hjá mönnum.

Stökkbreytingar

Gabapentin hafði ekki eiturverkun á erfðaeftni. Það hafði ekki stökkbreytandi áhrif *in vitro* í hefðbundnum prófunum á bakteríu- eða spendýrafrumum. Gabapentin olli ekki fráviki í uppbyggingu litninga hjá spendýrum *in vitro* eða *in vivo* og olli ekki örkjarnamyndun í beinmerg hamstra.

Skert frjósemi

Engar aukaverkanir sáust á frjósemi og æxlun hjá rottum við skammta allt að 2.000 mg/kg (u.þ.b. fimmfaldur daglegur hámarksskammtur ætlaður mönnum byggt á líkamsyfirborði mg/m²).

Vansköpunarvaldandi áhrif

Samanborið við samanburðarviðföng jók gabapentin ekki tíðni vansköpunar hjá afkvæmum músa, rotta eða kanína í skömmtum sem voru 50-, 30- og 25-faldir, skv. röð upptalningar, ráðlagðir 3.600 mg dagskammtar ætlaðir mönnum (fjór-, fimm- eða áttfaldur, skv. röð upptalningar, daglegur skammtur hjá mönnum byggt á líkamsyfirborði mg/m²).

Gabapentin olli seinkun beinmyndunar í höfuðkúpu, hrygg, framlimum og afturlimum nagdýra, sem benti til þroskaseinkunar hjá fósturvísnum. Þessi áhrif komu fram þegar unगाfullum músum var gefið til inntöku 1.000 eða 3.000 mg/kg/dag á því tímabili sem líffæri voru að myndast og hjá rottum sem fengu 500, 1.000 eða 2.000 mg/kg fyrir og á meðan á mökun stóð og allan meðgöngutímann. Þessir skammtar eru u.þ.b. 1- til 5-faldur ráðlagður 3.600 mg skammtur ætlaður mönnum á grundvelli mg/m².

Engin áhrif sáust hjá unगाfullum músum sem fengu 500 mg/kg/dag (u.þ.b. ½ dagskammtur ætlaður mönnum á grundvelli mg/m²).

Aukin tíðni þvagpípuþans og/eða vatnsnýra sást hjá rottum sem fengu 2.000 mg/kg/dag í rannsókn sem var gerð á frjósemi og æxlunarferli í heild, 1.500 mg/dag í rannsókn á vansköpun og 500, 1.000 og 2.000 mg/kg/dag í rannsókn á síðari hluta fósturskeiðs og eftir got (peri- og postnatal). Marktækni þessara niðurstaðna er ekki þekkt, en þær hafa verið tengdar seinkun á þroska. Þessir skammtar eru einnig um það bil 1- til 5-faldur 3.600 mg dagskammtur sem ætlaður er 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 1.500 mg/kg/dag. Þessir skammtar eru ¼- til 8-faldur 3.600 mg dagskammtur sem ætlaður er mönnum á grundvelli mg/m².

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis:

Laktósi

Maíssterkja

Talkúm

Hylkið sjálf:

Gelatín

Títan tvíoxíð (E171)

Auk þess innihalda Gabapenstad 300 mg hörð hylki:

Gult járnnoxíð (E172)

Auk þess innihalda Gabapenstad 400 mg hörð hylki:

Gult járnoxíð (E172)
Rautt járnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

PVC/Álpynna: 3 ár
HDPE glas: 3 ár

Geymsluþol við notkun:
HDPE-glas: 12 vikur

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C.
HDPE glas: Geymið glasið vel lokað.
PVC/Ál þynna: Geymið í upprunalegum umbúðum.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/Ál þynna eða HDPE glas með PP tappa. Innsiglið er úr pólýstýren frauði, með EvaWax þrýstiviðloðunar-himnu á annarri hliðinni.

Pakkningastærðir:

PVC/ÁL þynna:

5, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 42, 50, 56, 60, 70, 84, 90, 98, 100, 112, 120, 140, 150, 200, 210, 250, 300, 400, 500, 1000 hylki.

Fjölpakkningar sem innihalda 200 hylki (2 pakkar með 100).

Fjölpakkningar, eingöngu sem sjúkrahúspakkningar: 500 hylki (5 pakkar með 100), 1.000 hylki (10 pakkar með 100).

Stakskammtar: 20x1, 60x1, 100x1 hylki.

HDPE glas:

50, 100, 250 hylki

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vibel
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

100 mg: IS/1/17/049/01

300 mg: IS/1/17/049/02

400 mg: IS/1/17/049/03

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 22. maí 2017.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

28. janúar 2026