

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Gabapentin Mylan 300 mg hörð hylki.

Gabapentin Mylan 400 mg hörð hylki.

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert 300 mg hart hylki inniheldur 300 mg af gabapentíni.

Hvert 400 mg hart hylki inniheldur 400 mg af gabapentíni.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hvert 300 mg hart hylki inniheldur 67,5 mg af laktósa (vatnsfríum).

Hvert 400 mg hart hylki inniheldur 90,0 mg af laktósa (vatnsfríum).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hylki, hart.

Gabapentin 300 mg hylki, hart: Hörð hylki úr gelatíni (stærð 1), gul og ógegnæ, fyllt hvítu dufti.

Gabapentin 400 mg hylki, hart: Hörð hylki úr gelatíni (stærð 0), appelsínugul og ógegnæ, fyllt hvítu dufti.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Flogaveiki

Gabapentín 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).

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

Meðferð við útlægum taugaverkjum

Gabapentín 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 skammtaðlögun í upphafi meðferðar, vegna allra ábendinga, fyrir fullorðna og unglinga eldri en 12 ára. 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 sólarhring	300 mg tvisvar sinnum á sólarhring	300 mg þrisvar sinnum á sólarhring

Notkun gabapentíns hætt

Í samræmi við klínískar venjur á að draga smám saman úr skömmtum af gabapentíni á að lágmarki einni viku ef hætta á notkun þess, óháð ábendingu.

Flogaveiki

Yfirleitt kallar flogaveiki á langtímameðferð. Skammtar eru ákvarðaðir, af þeim lækni sem sér um meðferðina, með hliðsjón af þoli hvers og eins og árangri meðferðarinnar. Ef lækinn áttur að þörf sé á skammtalækkun, að hætta meðferð eða að skipta um lyf, á að gera slíkt smám saman á að minnsta kosti viku.

Fullorðnir og börn eldri en 12 ára:

Árangursríkar skammtastærðir í klínískum rannsóknum voru á bilinu 900 mg til 3600 mg/sólarhring. Hefja má meðferð með skammtaödlögun eins og lýst er í töflu 1 eða með því að gefa 300 mg þrisvar á sólarhring (TID) á degi 1. Síðan má, með hliðsjón af svörun og þoli hvers sjúklings, auka skammtinn smám saman um 300 mg/sólarhring í einu annan eða þriðja hvern dag að hámarksskammti 3600 mg/sólarhring. Hægari skammtaödlögun gabapentíns gæti hentað sumum sjúklingum. Lágmarkstími skammtaödlögunar að 1800 mg/sólarhring er ein vika, að 2400 mg/sólarhring er 2 vikur og til að ná 3600 mg á sólarhring tekur skammataödlögun þrjár vikur. Skammtar allt að 4800 mg/sólarhring hafa þolast vel, í langtíma, opnum klínískum rannsóknum. Heildarsólarhringsskammti á að skipta í þrennt, hámarkstími milli skammta á ekki að vera lengri en 12 klst., svo að koma megi í veg fyrir að krampar komi fram.

Börn 6 ára og eldri:

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

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

Útlægur taugaverkur

Fullorðnir

Hefja má meðferð með skammtaödlögun eins og lýst er í töflu 1. Einnig má gefa í upphafi 900 mg/sólarhring, sem skipt er í þrjá jafna skammta. Síðan má, með hliðsjón af svörun og þoli hvers sjúklings, auka skammtinn smám saman um 300 mg/sólarhring í einu, annan eða þriðja hvern dag, að hámarki 3600 mg/sólarhring. Hægari skammtaödlögun gabapentíns gæti hentað sumum sjúklingum. Lágmarkstími skammtaödlögunar að 1800 mg/sólarhring er ein vika, til að ná 2400 mg/sólarhring þarf samtals 2 vikur og til að ná 3600 mg á sólarhring þarf samtals þrjár vikur.

Öryggi og verkun gabapentíns meðferðar á útlægum taugaverkjum, svo sem slæmum útlægum taugaverkjum tengdum sykursýki og taugahvot í kjölfar herpesýkingar hefur ekki verið metið í klínískum rannsóknum, sem staðið hafa yfir lengur en í 5 mánuði. Ef sjúklingur þarfnast lengri meðferðar en 5 mánaða vegna útlægs taugaverks, skal lækinn sem sér um meðferðina meta klínískt ástand sjúklings og ákveða þörf fyrir áframhaldandi meðferð.

Leiðbeiningar vegna allra ábendinga

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

Notkun hjá öldruðum sjúklingum (eldri en 65 ára)

Aðlaga gæti þurft skammta hjá öldruðum sjúklingum, vegna aldurstengdrar minnkandi nýrnastarfsemi (sjá töflu 2). Svefnhöfgi, bjúgur í útlimum og þröttleysi geta verið algengari hjá eldri sjúklingum.

Notkun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi

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

TAFLA 2	
SKAMMTAR GABAPENTÍNS HANDA FULLORÐNUM, MEÐ HLIÐSJÓN AF NÝRNASTARFSEMI	
Kreatínínúthreinsun (ml/mín.)	Heildarsólarhringsskammtur ^a (mg/sólarhring)
≥80	900-3600
50-79	600-1800
30-49	300-900
15-29	150 ^b -600
<15 ^c	150 ^b -300

^aHeildarsólarhringsskammt á að gefa í þremur aðskildum skömmtum. Minni skammtar eru ætlaðir sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <79ml/mín.).

^bGefið í 300 mg skömmtum annan hvern dag.

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

Notkun hjá sjúklingum sem eru í blóðskilun

Hjá sjúklingum með þvagþurrð sem eru í blóðskilun og hafa aldrei fengið gabapentín, er mælt með 300-400 mg hleðsluskammti, síðan 200 til 300 mg af gabapentíni eftir hverjar 4 klst. í blóðskilun. Á þeim dögum sem blóðskilun fer ekki fram á ekki að nota gabapentín.

Viðhaldsskammta hjá sjúklingum sem fá meðhöndlun með blóðskilun, á að byggja á leiðbeiningunum sem gefnar eru í töflu 2. Auk viðhaldsskammta er mælt með að gefa viðbótarskammt 200-300 mg eftir hverjar fjórar klst. í blóðskilun.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Gabapentín má taka með eða án matar og á að gleypa hylkin heil 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

Ofnæmislost

Gabapentín getur valdið ofnæmislosti. Merki og einkenni í tilkynntum tilvikum eru meðal annars öndunarerfiðleikar, bólga í vörum, hálsi og tungu, og lágþrýstingur sem krefst bráðameðferðar. Leiðbeina skal sjúklingum að hætta notkun gabapentíns og leita tafarlaust læknaaðstoðar ef fram koma merki eða einkenni um ofnæmislost.

Sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígshögðun

Greint hefur verið frá sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshögðun hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með flogaveikilyfjum í tengslum við nokkrar ábendingar. Safngreining á slembuðum rannsóknum á flogaveikilyfjum með samanburði við lyfleysu sýndi einnig örlítið aukna hættu á sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshögðun. Ekki er vitað hvað veldur þessari hættu. Tilvik sjálfsvígshugsana og sjálfsvígshögðunar hafa sést hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð með gabapentíni eftir markaðssetningu lyfsins (sjá kafla 4.8).

Sjúklingum (og umönnunaraðilum sjúklinga) skal ráðlagt að leita ráða hjá lækni ef fram koma einkenni um sjálfsvígshugsanir eða sjálfsvígshögðun. Fylgjast skal með sjúklingum m.t.t. einkenna um sjálfsvígshugsanir eða sjálfsvígshögðun og viðeigandi meðferð íhuguð. Íhuga skal að hætta meðferð með gabapentíni ef sjálfsvígshugsanir eða sjálfsvígshögðun koma fram.

Bráð brisbólga

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

Flog

Þó að engar vísbendingar hafi komið fram um afturhvarfsflog (rebound seizures) í tengslum við gabapentín, getur skyndileg stöðvun notkunar flogaveikilyfja leitt til flogafárs (status epilepticus) (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 annarra flogaveikilyfja til ná fram einlyfjameðferð með gabapentíni hjá sjúklingum með þráláta flogaveiki (refractory patients) á fjöllyfjameðferð, borið lítinn árangur.

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

Sundl, svefnhöfgi, meðvitundarleysi, rugl og skert andleg geta

Meðferð með gabapentíni hefur tengst sundli og svefnhöfga, sem geta aukið tíðni áverka af slysförum (falli) hjá öldruðum. Eftir markaðssetningu lyfsins hefur einnig verið tilkynnt um meðvitundarleysi, rugl og skerta andlega getu. Því á að ráðleggja sjúklingum að gæta varúðar þar til þeir eru að fullu kunnugir hugsanlegum áhrifum lyfsins.

Notkun samhliða 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 svefnhöfga, 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 áhorfsrannsókn með tilfellaviðmiðum (nested case-control) 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, samhliða notkun efna sem bæla miðtaugakerfi og aldrið geta verið í aukinni hættu á að fá þessa alvarlegu aukaverkun. Hjá þessum sjúklingum getur þurft að breyta skammti.

Notkun handa öldruðum sjúklingum (eldri en 65 ára)

Kerfisbundnar rannsóknir með gabapentín 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

Langtímaáhrif gabapentín meðferðar (meiri en 36 vikur) á námshæfni, greind og þroska barna og unglunga hefur ekki verið nægjanlega rannsakað. Þess vegna þarf að meta ávinning langtíma meðferðar umfram áhættu.

Misnotkun og ávanabinding

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið tilkynnt um misnotkun og ávanabindingu. Skoða á sjúklinga vandlega með tilliti til sögu um lyfjamisnotkun og fylgjast með þeim með tilliti til hugsanlegra merkja um misnotkun gabapentíns. t.d. sókn í lyf, skammtaaukningu og þolmyndun.

Útbrot af völdum lyfja ásamt rauðkyrningageri og altækum (systemic) einkennum (DRESS)

Tilkynnt hefur verið um alvarleg, lífshættulegaltæk ofnæmisviðbrögð eins og útbrot af völdum lyfja ásamt rauðkyrningageri og altækum einkennum (DRESS) hjá sjúklingum sem taka flogaveikilyf, að meðtöldu gabapentíni (sjá kafla 4.8).

Mikilvægt er að hafa í huga að fyrstu einkennum ofnæmis, eins og hiti eða eitlakvilli geta komið fram jafnvel þó að útbrot séu ekki sjáanleg. Ef slík merki eða einkennum eru til staðar, skal samstundis meta sjúklinginn. Stöðva skal gabapentínmeðferð ef ekki er hægt að sýna fram á aðra orsök einkennanna.

Rannsóknarniðurstöður

Falskar jákvæðar niðurstöður geta komið fram við hálfmagnbundna greiningu, með þvagstrímlum (dipstick), á heildarmagni próteins í þvagi. Þess vegna er mælt með að staðfesta jákvæða niðurstöðu sem fengin er með þvagstrímlum með annarri greiningaraðferð svo sem Biuret-greiningu, “turbidimetric” eða “dye-binding,” eða nota þessar aðferðir strax í upphafi.

Laktósi

Sjúklingar með sjaldgæfan arfgengan kvilla galaktósaóþol, Lappa laktasa-skort eða glúkósa-galaktósa vanfrásög mega ekki nota þetta lyf.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Eftir markaðssetningu lyfsins og í birtum vísindagreinum hefur verið greint frá tilvikum öndunarbælingar og/eða slævingar og dauðsföllum sem tengjast notkun gabapentíns samhliða lyfjum sem bæla miðtaugakerfið, þ.m.t. ópíóíðum. Í sumum þessara tilvika töldu þeir sem þeim lýstu ástæðu til að hafa sérstakar áhyggjur af samhliðanotkun gabapentíns og ópíóíða hjá viðkvæmum sjúklingum, öldruðum, 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 forðahlaki tveimur klst. fyrir 600 mg af gabapentín hylkjum, um 44% hærra en þegar gabapentín var gefið án morfíns. Þess vegna á að fylgjast vel með einkennum um slævingu miðtaugakerfis, svo sem svefnhöfða, slævingu og öndunarbælingu, hjá sjúklingum sem þurfa samhliða meðferð með ópíóíðum og minnka á skammta gabapentíns eða ópíóíða eftir aðstæðum.

Ekki hafa komið fram neinar milliverkanir á milli gabapentíns og fenóbarbítals, fenýtóíns, valpróínsýru, eða karbamazepíns.

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

Samhliðanotkun gabapentíns og getnaðarvarnarlyfja sem innihalda noretísterón og/eða etínýlöstadíól, hefur ekki áhrif á lyfjahlöfð þessara lyfja við stöðuga þéttni.

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

Probenecíð hefur ekki áhrif á útskilnað gabapentíns um nýru.

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

4.6 Frjósemi, meðgangi og brjóstagjöf

Meðgangi

Áhætta sem tengist flogaveiki og flogaveikilyfjum yfirleitt

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

Áhætta sem tengist gabapentíni

Takmörkuð reynsla er af notkun gabapentíns á meðgöngu.

Í dýrarrannsóknnum hafa komið fram eitrunaráhrif 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 þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fóstur.

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

Brjóstagjöf

Gabapentín skilst út í brjóstamjólki. 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 klárlega þyngra en áhættan.

Frjósemi

Engin áhrif hafa sést á frjósemi í dýrarannsóknnum (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 og taugrænum verkjum (fjölyfja- og einlyfjameðferð) 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 ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Ef tíðni aukaverkunarinnar var mismunandi eftir klínískum rannsóknum, var aukaverkunin flokkuð eftir mestri tíðni sem greint var frá.

Aðrar aukaverkanir, sem tilkynnt hefur verið um eftir markaðssetningu lyfsins, eru tilgreindar undir Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Sýkingar af völdum baktería og sníkjudýra:

Mjög algengar: Veirusýking.
Algengar: Lungnabólga, öndunarfærasýking, þvagræfasýking, sýking, miðeyrnabólga.

Blóð og eitlar:

Algengar: Hvítfrumnafæð.
Tíðni ekki þekkt: Blóðflagnafæð.

Ónæmiskerfi:

Sjaldgæfar: Ofnæmi (þ.m.t. ofsakláði).
Tíðni ekki þekkt: Ofnæmisheilkenni, almenn viðbrögð sem birtast með mismunandi hætti, m.a. sem hiti, útbrot, lifrabólga, eitlastækkun, eosínfklafjöld og stundum önnur ummerki og einkenni, ofnæmislost.

Efnaskipti og næring:

Algengar: Megrun, aukin matarlyst.
Sjaldgæfar: Blóðsykurhækkun (sést oftast hjá sjúklingum með sykursýki)
Mjög sjaldgæfar: Blóðsykurlækkun (sést oftast hjá sjúklingum með sykursýki)
Tíðni ekki þekkt: Blóðnatríumlækkun

Gedræn vandamál:

Algengar: Fjandsamlegt viðmót, rugl og tilfinningalegt ójafnvægi, þunglyndi, kvíði, taugaveiklun, afbrigðilegar hugsanir.
Sjaldgæfar: Æsingur.
Tíðni ekki þekkt: Sjálfsvígshugsanir, ofskynjanir.

Taugakerfi:

Mjög algengar: Svefnhöfgi, sundl, ósamhæfðar hreyfingar.
Algengar: Rykkjakrampi, sjúkleg hreyfingarþörf, tormæli, minnisleysi, skjálfti, svefnleysi, höfuðverkur, truflun á húðskyni svo sem náladofi, minnkað snertiskyn, ósamhæfðar vöðvahreyfingar, augntin, aukning, minnkun eða skortur viðbragða.
Sjaldgæfar: vanhreyfni (hypokinesia), skert andleg geta
Mjög sjaldgæfar: meðvitundarleysi
Tíðni ekki þekkt: Aðrar hreyfitruflanir (t.d. fettur og brettur, hreyfingartregða, truflun á vöðvaspennu).

Augu:

Algengar: Sjóntruflanir, svo sem sjóndepra eða tvísýni

Eyru og vöfundarhús:

Algengar: Svimi
Tíðni ekki þekkt: Suð fyrir eyrum.

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: Andlitsjúgur, purpuri oftast lýst sem mar sem afleiðing af áverka, útbrot, kláði, þrymlabólur.
Tíðni ekki þekkt: Stevens-Johnson heilkenni, ofsabjúgur, regnbogaroðasótt, hárlos, lyfjaútbrot ásamt rauðkyrningageri og altækum einkennum (sjá kafla 4.4)

Stoðkerfi og stoðvefur:

Algengar: Liðverkur, vöðvaverkur, verkur í mjóðaki, beinbrot.
Tíðni ekki þekkt: Rákvöðvalýsa, vöðvayrkkir (myoclonus)

Nýru og þvagfæri:

Tíðni ekki þekkt: Vanstjórn á þvaglátum, bráð nýrnabilun.

Æxlunarfæri og brjóst:

Algengar: Getuleysi.

Tíðni ekki þekkt: brjóstastækkun, brjóstastækkun hjá karlmönnum, röskun á kynlífi (þ.m.t. breytt kynhvöt, vandamál við sáðlát og skortur á fullnægingu)

Almennar aukaverkanir og ástand tengt íkomuleið:

Mjög algengar: Þreyta, hiti.
Algengar: Þjúgur á útlimum, óeðlilegt göngulag, þróttleysi, lasleiki, flensulík einkenni.
Sjaldgæfar: Útbreiddur þjúgur.
Tíðni ekki þekkt: Fráhvarfeinkenni (oftast kvíði, svefnleysi, ógleði, verkir, sviti), brjóstverkur. Greint hefur verið frá skyndilegum dauðsföllum en orsakatengsl við gabapentín meðferð hefur ekki verið staðfest.

Rannsóknarniðurstöður:

Algengar: Minnkaður fjöldi hvíttra blóðfruma, þyngdaraukning.
Sjaldgæfar: Hækkuð gildi á lifrarprófum, SGOT (ASAT), SGPT (ALAT) og gallrauði.
Tíðni ekki þekkt: Hækkað gildi kreatín fosfókínasa í blóði.

Áverkar og eitranir:

Algengar: Áverkar vegna slysa, beinbrot, fleiður (abrasion).
Sjaldgæfar: Fall.

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 kreatín kínasa hjá sjúklingum í blóðskilun vegna nýrnabilunar á lokastigi.

Í klínískum rannsóknum hjá börnum hefur verið greint frá öndunarferasýkingum, miðeyrnabólgu, krömpum og berkjubólgu. Auk þess var algengt í klínískum rannsóknum hjá börnum að greint væri frá árásargirni og sjúklegri 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 samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Gabapentín í skömmtnun allt að 49 g hefur ekki haft bráða lífshættulega eitrun í för með sér. Einkenni ofskömmtnunar eru meðal annars svimi, tvísýni, þvoglumæli, sljóleiki, meðvitundarleysi, svefnhöfgi og vægur niðurgangur. Allir sjúklingarnir náðu sér að fullu með stuðningsmeðferð. Minnkað frásög gabapentíns í háum skömmtnun takmarkar hugsanlega frásög lyfja þegar ofskömmtnun á sér stað og dregur þannig úr eitrunaráhrifum ofskammta.

Ofskömmtnun gabapentíns, einkum við notkun samhliða öðrum lyfjum sem hafa bælandi áhrif á miðtaugakerfið, getur valdið dauðadái.

Þó fjarlægja megi gabapentín 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 8000 mg/kg til inntöku, reyndust ekki banvænir hjá músum og rottum. Einkenni bráðra eitrana hjá dýrum voru meðal annars skortur á samhæfingu, öndunarerfiðleikar, lokbrá, vanvirkni eða æsingur.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur flogaveikilyf, ATC flokkur: N03AX12.

Verkunarháttur

Gabapentín berst greiðlega til heila og kemur í veg fyrir flog í ýmsum dýralíkönum fyrir flogaveiki. Gabapentín hefur ekki sækni í GABAA- eða GABAB-viðtaka og breytir ekki umbrotum GABA. Það binst ekki öðrum taugaboðefnaviðtökum í heila og verkar ekki á natríumgöng. Gabapentín binst með mikilli sækni við $\alpha 2\delta$ (alfa-2-delta) undireiningu spennustýrðra kalsíumganga og talið er að binding við $\alpha 2\delta$ undireininguna eigi þátt í flogastillandi áhrifum gabapentíns hjá dýrum. Breið skimun bendir ekki til annarra markefna fyrir lyfið en $\alpha 2\delta$.

Gögn úr ýmsum forklínískum líkönum benda til þess að lyfjafræðilegri virkni gabapentíns geti verið miðlað með bindingu við $\alpha 2\delta$, með því að draga úr losun örvandi taugaboðefna í hlutum miðtaugakerfisins. Slík virkni gæti legið til grundvallar flogastillandi áhrifum gabapentíns. Ekki er vitað hvaða þýðingu þessi virkni gabapentíns hefur fyrir flogastillandi áhrif hjá mönnum.

Gabapentín hefur einnig sýnt virkni í ýmsum forklínískum dýralíkönum fyrir verki. Talið er að sértæk binding gabapentíns við $\alpha 2\delta$ undireininguna leiði til ýmiss konar mismunandi virkni sem geti legið til grundvallar verkjastillingu í dýralíkönum. Verkjastillandi virkni gabapentíns gæti átt uppruna sinn í mænu eða æðri heilastöðvum, vegna milliverkana við frálægar verkjastillandi taugabrautir (descending pain inhibitory pathways). Ekki er vitað hvaða þýðingu þessir forklínísku eiginleikar hafa fyrir klínísku verkun hjá mönnum.

Verkun og öryggi

Klínísk rannsókn á viðbótarmeðferð við hlutflogum hjá einstaklingum frá 3ja – 12 ára, sýndi fram á mun en þó ekki tölfræðilega marktækan, á 50% svörunarhlutfalli gabapentíns samanborið við lyfleysu. Auk þess sýndi eftir á greining á svörunarhlutfalli eftir aldri, ekki tölfræðilega marktæk áhrif á aldur hvort heldur skoðað eftir samfelldum aldri eða eftir greiningu í tvo flokka (aldursflokkar 3-5 og 6-12 ára). Greint er frá niðurstöðum úr þessari eftir á greiningu í eftirfarandi töflu:

Svörun (>50% aukning) eftir meðferð og aldri hins meðhöndlaða þýðis*			
Aldursflokkur	Lyfleysa	Gabapentín	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 upphafsfasa og tvíblinda fasanum.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eftir inntöku næst hámarkspéttni gabapentíns í plasma eftir eftir 2-3 klst. Aðgengi gabapentíns (sá hluti þess sem frásogast) hefur tilhneigingu til að minnka við aukna skammta. Algjört aðgengi 300 mg hylkis er u.þ.b. 60%. Fæða, þar með talið fituríkt fæði, hefur ekki klínísk marktæk áhrif á lyfjahvörf gabapentíns. Lyfjahvörf gabapentíns breytast ekki við endurtekna notkun. Þó að plasmapéttni væri yfirleitt milli 2 míkrogrömm/ml og 20 míkrogrömm/ml í klínískum rannsóknum, sagði sú plasmapéttni ekki fyrir um öryggi og verkun. Mæligildi lyfjahvarfa eru gefin upp í töflu 3.

Tafla 3

Samantekt á meðalgildium (%CV) mæligilda lyfjahvarfa 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} (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•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 0-8 klst. eftir gjöf.

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

NA = Ekki fyrir hendi

Dreifing

Gabapentín binst ekki plasmapróteinum og dreifingarrúmmál jafngildir 57,7 lítrum. Hjá sjúklingum með flogaveiki er þéttni í mænuvökva u.þ.b. 20% af samsvarandi lægstu plasmaþéttni við jafnvægi. Gabapentín berst í brjóstamjólki.

Umbrot

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

Brotthvarf

Brotthvarf gabapentíns er eingöngu um nýru sem óbreytt lyf. 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. Stöðugur hraði brotthvarfs, plasma- og nýrnaúthreinsun eru í réttu hlutfalli við kreatínínúthreinsun.

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

Börn

Upplýsingar um lyfjahvörf 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 á grundvelli mg/kg.

Í rannsókn á lyfjahvörfum hjá 24 heilbrigðum börnum á aldrinum 1 mánaðar til 48 mánaða hefur sést u.þ.b. 30% minni útsetning (AUC), minni C_{max} og meiri úthreinsun miðað við líkamspyngd en í tiltækum birtum gögnum um börn eldri en 5 ára.

Línuleiki/ólínuleiki

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

5.3 Forklínískar upplýsingar

Krabbameinsvaldandi áhrif

Gabapentín var gefið músum í fæðu í skömmtunum 200, 600 og 2000 mg/kg/sólarhring og rottum 250, 1000 og 2000 mg/kg/sólarhring í tvö ár. Tölfræðilega marktæk aukning tilfella kirtilfrumuæxla sást í brisi hjá karlkyns rottum við hæstu skammta. Hámarksplasmabéttni hjá rottum þegar gefin eru 2000 mg/kg/sólarhring er tífalt hærri en hjá mönnum sem fá 3600 mg/sólarhring. Kirtilfrumuæxlin hjá karkyns rottunum 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

Gabapentín hafði ekki eitrunaráhrif á erfðaeftni. Það hafði ekki stökkbreytandi áhrif *in vitro* í hefðbundnum prófunum á bakteríu- eða spendýrafrumum. Gabapentín orsakaði ekki frávik í uppbyggingu litninga hjá spendýrum og orsakaði ekki örkJarnamyndun í beinmeig 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).

Eiturverkanir á fóstur

Í samanburðarrannsóknum jók gabapentín ekki tíðni vanskapana hjá afkvæmum músa, rottna eða kanína í skömmtum sem voru 50-, 30- og 25-faldir, talið í rétttri röð, ráðlagður 3600 mg sólarhringsskammtur ætlaður mönnum (fjór-, fimm- eða áttfaldur, talið í rétttri röð, sólarhrings hámarksskammtur ætlaður mönnum á grundvelli líkamsyfirborðs mg/m²).

Gabapentín orsakaði seinkun beingervingar í höfuðkúpu, hryggjarsúlu, framlimum og afturlimum nagdýra. Þessi áhrif komu fram þegar ungafullum músum var gefið til inntöku 1000 eða 3000 mg/kg/sólarhring á því tímabili sem líffæri voru að myndast og hjá rottum sem fengu 500, 1000 eða 2000 mg/kg fyrir og 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 músum, sem fengu 500 mg/kg/sólarhring (u.þ.b. ½ daglegs skammts ætluðum mönnum á grundvelli mg/m²).

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

Í rannsókn á vansköpun hjá kanínum, kom fram að eftir hreiðrun var aukin tíðni fósturláta á tímabili líffæramyndunar við skammta sem voru 60, 300, og 1500 mg/kg/sólarhring. Þessir skammtar eru ¼- til 8-faldur 3600 mg sólarhringsskammtur ætlaður mönnum á grundvelli mg/m².

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis
Laktósa, vatnsfrí
Maíssterkja
Talkúm

Hylki
Gelatín
Natríumlárylsúlfat

Auk þess innihalda Gabapentin hylkin:

300 mg hylkin, hörð, innihalda að auki títantvíoxíð (E 171) og gult járnoxíð (E 172).

400 mg hylkin, hörð, innihalda að auki títantvíoxíð (E 171), gult járnoxíð (E 172) og rautt járnoxíð (E 172).

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

PVC/Álpynnur: 2 ár

HDPE-glös: 3 ár

HDPE-glös í notkun: 12 vikur

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C.

HDPE-glös: Geymið glasið vel lokað.

PVC/Álpynnur: Geymið í upprunalegum umbúðum.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/Álpynnur eða HDPE glös með tappa úr PP. Húðin er gerð úr pólýstýren froðu sem er þakin á annarri hliðinni með EvaWax þrýstinæmu lími.

Pakkningastærðir:

Pynnur: 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 200 (2x100), 250 hylki, hörð

Sjúkrahúspakkningar: 500 (5x100), 1000 (10x100) hylki, hörð

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

Glös

50, 100, 250 hylki, hörð

Ekki er víst að allar pakkningarstærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Mylan AB
Box 23033
104 35 Stokkhólmi

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

Gabapentin Mylan 300 mg: IS/1/03/010/01

Gabapentin Mylan 400 mg: IS/1/03/010/02

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 11. júní 2003.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 27. september 2011.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

24. október 2022.