

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Gabapentin Sandoz 300 mg hörð hylki
Gabapentin Sandoz 400 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Gabapentin Sandoz 300 mg hörð hylki
Hvert hart hylki inniheldur 300 mg gabapentín.

Gabapentin Sandoz 400 mg hörð hylki
Hvert hart hylki inniheldur 400 mg gabapentín.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki

Gabapentin Sandoz 300 mg hörð hylki
Hart gelatínhylki (stærð 1) gult, ógegnsætt.

Gabapentin Sandoz 400 mg hörð hylki
Hart gelatínhylki (stærð 0) brúnt, ógegnsætt.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Flogaveiki

Gabapentin Sandoz er notað sem viðbótarmeðferð við meðferð á hlutflogum (partial seizures), með eða án síðkominna alfloga, hjá fullorðnum og börnum 6 ára og eldri (sjá kafla 5.1).

Gabapentin Sandoz er notað sem einlyfjameðferð við hlutflogum, með eða án síðkominna alfloga, hjá fullorðnum og unglungum 12 ára og eldri.

Meðferð við útlægum taugaverkjum

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

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Upphaf meðferðar fyrir allar ábendingar er í meðferðaráætluninni hér á eftir (tafla 1), sem er ráðlögð 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 sólarhring	300 mg tvisvar á sólarhring	300 mg þrisvar á sólarhring

Meðferð með gabapentíni hætt

Ef nauðsynlegt er að hætta meðferð með gabapentíni á að gera það smám saman á að minnsta kosti viku óháð ábendingu, í samræmi við gildandi klínískar verklagsreglur.

Flogaveiki

Yfirleitt kallar flogaveiki á langtímameðferð. Skammtar eru ákvarðaðir af læknum sem sér um meðferðina með hliðsjón af einstaklingsbundnu þoli og verkun.

Fullorðnir og börn:

Árangursríkar skammtastærðir í klínískum rannsóknum voru á bilinu 900 mg til 3.600 mg/sólarhring. Hefja má meðferð með skammtaaðlögun eins og lýst er í töflu 1 eða með því að gefa 300 mg þrisvar á sólarhring 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 3.600 mg/sólarhring. Hægari skammtaaðlögun gabapentíns gæti hentað einstaka sjúklingi. Lágmarkstími skammtaaðlögunar að 1.800 mg/sólarhring er ein vika, að 2.400 mg/sólarhring er tvær vikur og til að ná 3.600 mg á sólarhring tekur skammtaaðlögun þrjár vikur. Skammtar allt að 4.800 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 sermispéttni annarra flogaveikilyfja.

Útlægur taugaverkur

Fullorðnir

Hefja má meðferð með skammtaaðlögun 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 3.600 mg/sólarhring. Hægari skammtaaðlögun gabapentíns gæti hentað sumum sjúklingum. Lágmarkstími skammtaaðlögunar að 1.800 mg/sólarhring er ein vika, til að ná 2.400 mg/sólarhring þarf samtals 2 vikur og til að ná 3.600 mg á sólarhring þarf samtals þrjár vikur.

Öryggi og verkun gabapentínmeðferðar á útlægum taugaverkjum, svo sem slæmum útlægum taugaverkjum tengdum sykursýki og taugahvoti í kjölfar herpessýkingar hefur 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 á læknum sem sér um meðferðina að meta klínískt ástand sjúklings og ákveða þörf fyrir áframhaldandi meðferð.

Leiðbeiningar vegna allra ábendinga

Hjá sjúklingum með slæmt almennt heilsufar, það er sjúklingum sem eru of léttir, eftir líffæraígræðslu o.s.frv., á að aðlaga skammta hægar, annaðhvort með því að nota minni skammta eða hafa lengri tíma milli skammtaaukninga.

Aldraðir (eldri en 65 ára)

Hugsanlega þarf að aðlaga skammta hjá öldruðum sjúklingum vegna aldurstengdrar minnkandi nýrnastarfsemi (sjá töflu 2). Svefnhöfgi, bjúgur í útlimum og þróttleysi geta verið algengari hjá eldri sjúklingum.

Skert nýrnastarfsemi

Mælt er með skammtaaðlögun 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 100 mg hylki til að fylgja skammtaleiðbeiningum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Tafla 2	
SKAMMTAR GABAPENTÍNS HANDA FULLORÐNUM, MEÐ HLIÐSJÓN AF NÝRNASTARFSEMI	
Kreatínínúthreinsun (ml/mín.)	Heildarsólarhringsskammtur ^a (mg/sólarhring)
≥80	900-3.600
50-79	600-1.800
30-49	300-900
15-29	150 ^b -600
<15 ^c	150 ^b -300

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

^b 150 mg sólarhringsskammtinn á að gefa sem 300 mg annan hvern dag.

^c Handa sjúklingum með kreatínínúthreinsun <15 ml/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 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 með skerta nýrnastarfsemi og eru í blóðskilun á að byggja á leiðbeiningunum í töflu 2. Auk viðhaldsskammta er mælt með að gefa viðbótarskammt 200-300 mg eftir hverjar 4 klst. í blóðskilun.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Gabapentín Sandoz má taka með mat eða án og hylkin á að gleypa 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

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

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 (sjá kafla 4.8).

Sjálfsvígshugleiðingar og sjálfsvígshvegðun

Greint hefur verið frá sjálfsvígshugleiðingum og sjálfsvígshvegðun hjá sjúklingum sem fá flogaveikilyf í tengslum við nokkrar ábendingar. Safngreining á slembuðum rannsóknum á flogaveikilyfjum í samanburði við lyfleysu sýndi einnig örlítið aukna hættu á sjálfsvígshugleiðingum og sjálfsvígshvegðun. Áhættuþættirnir eru ekki þekktir. Eftir markaðssetningu hafa komið fram tilvik sjálfsvígshugleiðinga og sjálfsvígshvegðunar hjá sjúklingum á meðferð með gabapentíni (sjá kafla 4.8).

Ráðleggja á sjúklingum (og umönnunaraðilum sjúklinga) að leita ráða hjá lækni ef einkenni sjálfsvígshugleiðinga eða sjálfsvígshvegðunar verður vart. Fylgjast skal með sjúklingum m.t.t. vísbendinga um sjálfsvígshugleiðingar eða sjálfsvígshvegðun og viðeigandi meðferð íhuguð. Íhuga skal að stöðva meðferð með gabapentíni ef einkenna sjálfsvígshugleiðinga eða sjálfsvígshvegðunar verður vart.

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) sem nota fleiri en eitt flogaveikilyf, 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.

Meðferð með gabapentíni hefur verið tengd sundli og svefnhöfuga, sem getur aukið tíðni áverka vegna slysa (byltur). Eftir markaðssetningu hefur einnig verið greint frá rugli, meðvitundarleysi og vitsmunaskerðingu. Því skal ráðleggja sjúklingum að gæta varúðar þar til þeir þekkja hugsanleg áhrif lyfsins.

Vöðvaslensfár

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

Notkun samhliða ópíóíðum og öðrum lyfjum sem bæla miðtaugakerfið

Fylgjast á náð með sjúklingum sem þurfa samhliðameðferð með lyfjum sem bæla miðtaugakerfið, þ.m.t. ópíóíðum, með tilliti til einkenna um bælingu á miðtaugakerfi, sem geta verið svefnhöfgi, slæving og öndunarbæling. Hjá sjúklingum sem nota gabapentín og morfín samhliða getur þéttni gabapentíns hækkað. 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

Gabapentín hefur verið tengt alvarlegri öndunarbælingu. Sjúklingar með skerta öndunarstarfsemi, öndunar- og taugatengda sjúkdóma eða skerta nýrnastarfsemi, sjúklingar sem nota samhliða efni sem bæla miðtaugakerfið og aldraðir geta verið í aukinni hættu á að fá þessa alvarlegu aukaverkun. Hjá þessum sjúklingum getur þurft að breyta skammti.

Aldraðir (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 svefnhöfgi, bjúgur á útlimum og þröttleysi oftar fram hjá sjúklingum 65 ára og eldri 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 gabapentínmeðferðar (lengri en 36 vikur) á námshæfni, greind og þroska barna og unglunga hafa ekki verið nægjanlega rannsökuð. Þess vegna þarf að meta ávinning langtímameðferðar 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 teikna og 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 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.

Gabapentin Sandoz inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hylki, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Tilkynnt hefur verið um og ritaðar greinar um öndunarbælingu, slævingu og dauðsföll í tengslum við notkun gabapentíns samhliða lyfjum sem bæla miðtaugakerfið, þ.m.t. ópíóíða. 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, sjúklingum með alvarlega undirliggjandi öndunarfærasjúkdóma, sjúklingum sem notuðu mörg lyf og sjúklingum sem misnotuðu lyf.

Í rannsókn með heilbrigðum sjálfboðaliðum (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 svefnhöfga, slævingu og öndunarbælingu, hjá sjúklingum sem þurfa samhliðameðferð með ópíóíðum og minnka á skammta gabapentíns eða ópíóíðs eftir því sem við á.

Engar milliverkanir hafa komið fram milli gabapentíns og fenóbarbítals, fenýtóíns, valpróínsýru, eða carbamazepíns.

Lyfjahlvörf 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 etínýlestradíól, hefur ekki áhrif á lyfjahlvörf 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 klíniska þýðingu.

4.6 Frjósemi meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Áhætta sem tengist flogaveiki og flogaveikilyfjum yfirleitt

Veita á konum sem geta orðið þungaðar, einkum konum sem ráðgera að verða þungaðar eða eru þungaðar, sérfræðiráðgjöf varðandi hugsanlega hættu fyrir fóstur, bæði af völdum floga og meðferðar við flogaveiki. Endurskoða á þörf fyrir meðferð með flogaveikilyfjum þegar kona ráðgerir þungun. Hjá konum sem fá meðferð við flogaveiki á ekki að hætta skyndilega meðferð með flogaveikilyfjum vegna þess að slíkt getur haft í för með sér afturkastsflog (breakthrough seizures) sem geta haft alvarlegar afleiðingar bæði fyrir móður og barn. Velja á einlyfjameðferð ef kostur er vegna þess að meðferð með mörgum flogaveikilyfjum samtímis gæti tengst meiri hættu á meðfæddum vansköpunum en við einlyfjameðferð, eftir því hvaða flogaveikilyf eru notuð.

Áhætta sem tengist gabapentíni

Gabapentín fer yfir fylgju hjá konum.

Gögn úr norrænni áhorfsrannsókn, þar sem fylgst var með meira en 1.700 þungunum þar sem móðirin var útsett fyrir gabapentíni á fyrsta þriðjungi meðgöngu, sýndu ekki aukna hættu á meiriháttar

meðfæddum vansköpunum meðal barna sem voru útsett fyrir gabapentíni, borið saman við börn sem ekki voru útsett fyrir gabapentíni og börn sem voru útsett fyrir pregabalíni, lamotrigíni og pregabalíni eða lamotrigíni. Sömuleiðis sást ekki aukin hætta á taugabroskaröskunum hjá börnum sem voru útsett fyrir gabapentíni á meðgöngu.

Takmarkaðar vísbendingar eru um aukna hætta á lítilli fæðingarþyngd og fyrirburafæðingu, en ekki andvana fæðingu, smæð miðað við meðgöngulengd, lág Apgar stig eftir 5 mínútur eða smáheila (microcephaly) hjá nýburum mæðra sem höfðu verið útsettar fyrir gabapentíni.

Í dýrarannsóknum hafa komið fram eitrunaráhrif á æxlun (sjá kafla 5.3).

Nota má gabapentín á fyrsta þriðjungi meðgöngu ef klínísk þörf er fyrir það.

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.

Brjóstgjöf

Gabapentín skilst út í brjóstamjólki. Vegna þess að áhrif á brjóstmylking eru óþekkt skal gæta varúðar við notkun þess hjá konum með barn á brjósti. Konur 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 dýratilraunum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Gabapentín getur haft lítil eða væg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Gabapentín hefur áhrif á miðtaugakerfið og getur valdið svefnhöfða, sundli eða öðrum svipuðum einkennum. Jafnvel þótt slík einkenni séu væg 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 (viðbótarmeðferð 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 $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$)). Ef tíðni aukaverkunarinnar var mismunandi eftir klínískum rannsóknum, var aukaverkunin flokkuð eftir mestri tíðni sem greint var frá.

Viðbótaraukaverkanir sem greint var frá eftir markaðssetningu eru tilgreindar hér fyrir neðan með skáletri sem „tíðni ekki þekkt“ (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Líffæraflokkur	Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	
Mjög algengar	Veirusýking
Algengar	Lungnabólga, öndunarferasýking, þvagferasýking, sýking, miðeyrnabólga
Blóð og eitlar	

Algengar	Hvítfrumnafæð
Tíðni ekki þekkt	<i>Blóðflagnafæð</i>
Ónæmiskerfi	
Sjaldgæfar	Ofnæmisviðbrögð (t.d. ofsakláði)
Tíðni ekki þekkt	<i>Ofnæmisheilkenni, altæk viðbrögð með margar birtingamyndir sem geta m.a. verið hiti, útbrot, lifrabólga, eitlakvilli, eósínfíklafjöld og stundum önnur einkenni</i> <i>Ofnæmislost (sjá kafla 4.4)</i>
Efnaskipti og næring	
Algengar	Lystarleysi, aukin matarlyst
Sjaldgæfar	Hækkun blóðsykurs (sést oftast hjá sjúklingum með sykursýki)
Mjög sjaldgæfar	Lækkun blóðsykurs (sést oftast hjá sjúklingum með sykursýki)
Tíðni ekki þekkt	<i>Lækkun natríums í blóði</i>
Geðræn vandamál	
Algengar	Fjandsamlegt viðmót, ringlun og tilfinningalegt ójafnvægi, þunglyndi, kvíði, taugaveiklun, afbrigðilegar hugsanir
Sjaldgæfar	Æsingur
Tíðni ekki þekkt	<i>Ofskynjanir, sjálfsvígshugleiðingar, lyfjaávani</i>
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, vitsmunaskerðing
Koma örsjaldan fyrir	Meðvitundarleysi
Tíðni ekki þekkt	<i>Hreyfitruflanir (t.d. fettur og brettur, hreyfingartregða, truflun á vöðvaspennu)</i>
Augu	
Algengar	Sjóntruflanir, svo sem sjóndepra eða tvísýni
Eyru og völundarhús	
Algengar	Svimi
Tíðni ekki þekkt	<i>Suð fyrir eyrum</i>
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	<i>Brisbólga</i>
Lifur og gall	
Tíðni ekki þekkt	<i>Lifrabólga, gula</i>
Húð og undirhúð	
Algengar	Andlitsbjúgur, purpuri oftast lýst sem mar sem afleiðing af áverka, útbrot, kláði, þrymlabólur.
Tíðni ekki þekkt	<i>Stevens-Johnson heilkenni, húðþekjudrepslos, ofnæmisbjúgur, regnbogaróði, hármisssir, lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (sjá kafla 4.4)</i>
Stoðkerfi og bandvefur	
Algengar	Liðverkur, vöðvaverkur, bakverkur, vöðvakippir
Tíðni ekki þekkt	<i>Rákvöðvalýsa, vöðvarkjakkrampi, versnun vöðvaslensfárs</i>
Nýru og þvagfæri	
Tíðni ekki þekkt	<i>Bráð nýrnabilun, þvagleki</i>
Æxlunarfæri og brjóst	
Algengar	Getuleysi
Tíðni ekki þekkt	<i>Aukning brjóstavefjar, brjóststækkun hjá körlum, kynlífsvandamál (þ.m.t. breytingar á kynhvöt, röskun sáðláts og fullnægingarleysi)</i>
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Mjög algengar	Þreyta, hiti
Algengar	Bjúgur á útlimum, óeðlilegt göngulag, þróttleysi, verkur, slappleiki, flensuheilkenni
Sjaldgæfar	Útbreiddur bjúgur
Tíðni ekki þekkt	<i>Fráhvarfseinkenni*, brjóstverkur. Greint hefur verið frá skyndilegum dauðsföllum, orsakatengsl við gabapentínmeðferð hafa ekki verið staðfest.</i>
Rannsóknaniðurstöður	
Algengar	Fækkun hvítra blóðkorna, þyngdaraukning
Sjaldgæfar	Hækkuð lifrarensím, AST, ALT og bilirúbín
Tíðni ekki þekkt	<i>Hækkun kreatínfosfókinasa í blóði</i>
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	
Algengar	Áverkar vegna slysa, beinbrot, fleiður
Sjaldgæfar	Byltur

*Fráhvarfseinkenni hafa komið fram bæði þegar skammtíma- og langtímameðferð 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 gabapentín 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, rykkjakrömpum 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 Ofskömmun

Gabapentín í skömmum allt að 49 g hefur ekki haft bráða lífshættulega eitrun í för með sér. Einkenni ofskömmunar eru meðal annars svimi, tvísýni, þvoglumæli, sljóleiki, meðvitundarleysi, svefnhöfgi og vægur niðurgangur. Allir sjúklingarnir náðu sér að fullu með stuðningsmeðferð. Minnkað frásog gabapentíns í stórum skömmum takmarkar hugsanlega frásog virks efnis við ofskömmun og dregur þannig úr eiturverkunum vegna ofskömmunar.

Ofskömmun gabapentíns getur valdið dái einkum ef hún er einnig af völdum annarra miðtaugakerfisbælandi lyfja.

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 8.000 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 verkjalyf og hitalækkandi lyf, ATC-flokkur: N02BF01.

Verkunarháttur

Gabapentín kemst auðveldlega í heila og kemur í veg fyrir flog í fjölda dýralíkana vegna flogaveiki. Gabapentín hefur ekki sækni í GABAA- eða GABAB-viðtaka né breytir það efnaskiptum GABA. Það binst ekki við aðra taugaboðefnisviðtaka í heilanum og hefur ekki áhrif á natríumgöng. Gabapentín binst með mikilli sækni í alpha-2-delta undireiningu spennustýrðra kalsíumgangna og er talið að binding við alpha-2-delta undireiningu geti átt þátt í áhrifum gabapentíns við að koma í veg fyrir krampa hjá dýrum. Viðtæk skimun bendir ekki til annarra markviðtaka en alpha-2-delta.

Gögn frá nokkrum forklínískum líkönum benda til þess að lyfjafræðilegri verkun gabapentíns geti verið miðlað yfir bindingu við alpha-2-delta í gegnum minnkun á losun örvandi taugaboðefna innan miðtaugakerfis. Þannig verkun getur legið að baki virkni gabapentíns gegn flogum. Mikilvægi þessarar verkunar gabapentíns hvað varðar krampapaleysandi áhrif hjá mönnum hefur ekki verið staðfest.

Gabapentín sýnir einnig verkun í nokkrum forklínískum dýralíkönum vegna verkja. Búast má við að sérhæfð binding gabapentíns við alpha-2-delta undireiningu valdi nokkrum mismunandi verkunum sem geta haft verkjastillandi áhrif í dýralíkönum. Þessi verkjastillandi verkun gabapentíns getur komið fram í mænunni sem og við hærri heilastöðvar með víxlverkun á fallandi sársaukahamlandi brautir. Mikilvægi þessara forklínísku eiginleika varðandi klínísk áhrif hjá mönnum hefur ekki verið staðfest.

Verkun og öryggi

Klínísk rannsókn á viðbótarmeðferð við hlutfögum hjá einstaklingum á aldrinum þriggja til tólf ára sýndi fram á mun en þó ekki tölfræðilega marktækan á 50% svörunarhlutfalli gabapentíns samanborið við lyfleysu, gabapentíni í hag. Auk þess sýndi eftirá greining á svörunarhlutfalli eftir aldri ekki tölfræðilega marktæk áhrif aldurs 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 eftirá greiningu í eftirfarandi töflu:

Svörun ($\geq 50\%$ aukning) eftir meðferð og aldri á þeim sem voru meðhöndlaðir (MITT)*			
Aldursflokkur	Lyfleysa	Gabapentín	p-gildi
< 6 ára	4/21 (19,0%)	4/17 (23,5%)	0,7362
6 til 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 hámarksþéttni gabapentíns í plasma 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 plasmáþéttni væri yfirleitt 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 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) $\mu\text{g klst./ml}$	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
Ae% (%)	NA	NA	47,2	(25)	34,4	(37)

C_{\max} = Hámarksplasmáþéttni við jafnvægi

t_{\max} = Tími C_{\max}

$T_{1/2}$ = Helmingunartími brotthvarfs

AUC(0-8) = Blóðþéttni undir plasmáþéttni 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 plasmáþéttni 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).

Upplýsingar um lyfjahvörf gabapentíns hjá börnum voru fengnar með rannsókn á 50 heilbrigðum einstaklingum á aldrinum 1 mánaða til 12 ára. Almennt var plasmáþéttni 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 líkamspýngd í samanburði við fyrirliggjandi upplýsingar fyrir börn eldri en 5 ára.

Línulegt/ólínulegt samband

Aðgengi gabapentíns (sá hluti þess sem frásogast) minnkar með auknum skömmtum sem leiðir til ólínuleika mæligilda lyfjahvarfa, það 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. Plasmáþéttni gabapentíns við jafnvægi er fyrirsjáanleg á grundvelli gagna um einn skammt.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Krabbameinsvaldandi áhrif

Gabapentín var gefið músum í fæðu í skömmtunum 200, 600 og 2.000 mg/kg/sólarhring og rottum í skömmtunum 250, 1.000 og 2.000 mg/kg/sólarhring í tvö ár. Tölfræðilega marktæk aukning tilfella kirtilfrumuæxla sást í brisi hjá karlkyns rottum við stærstu skammta. Hámarksplasmáþéttni virka efnisins hjá rottum þegar gefin voru 2.000 mg/kg/sólarhring var tífalt hærri en hjá mönnum sem fá 3.600 mg/sólarhring. Kirtilfrumuæxlin hjá karlrottum 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 eiturverkun á erfðaeefni. 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 beinmerg hamstra.

Skert frjósemi

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

Vansköpun

Í samanburðarrannsóknum jók gabapentín ekki tíðni vanskapana hjá afkvæmum músa, rotta eða kanína í skömmum sem voru 50-, 30- og 25-faldir, talið í réttri röð, ráðlagður 3.600 mg sólarhringsskammtur ætlaður mönnum (fjór-, fimm- eða áttfaldur, talið í réttri röð, sólarhringsskammtur ætlaður mönnum á grundvelli líkamsyfirborðs mg/m²).

Gabapentín orsakaði seinkun beinmyndunar í höfuðkúpu, hryggjarsúlu, framlimum og afturlimum nagdýra. Þessi áhrif komu fram þegar unगाfullum músum var gefið til inntöku 1.000 eða 3.000 mg/kg/sólarhring á því tímabili sem líffæri voru að myndast og hjá rottum sem fengu 2.000 mg/kg fyrir og meðan á mökun stóð og allan meðgöngutímamann. 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/sólarhring (u.þ.b. helmingur daglegs skammts ætluðum mönnum á grundvelli mg/m²).

Aukin tíðni þvagpípuþans og/eða vatnsnýra kom fram hjá rottum sem fengu 2.000 mg/kg/sólarhring í rannsókn sem var gerð á frjósemi og æxlunarferli í heild, 1.500 mg/sólarhring í rannsókn á vansköpunum, og 500, 1.000 og 2.000 mg/kg/sólarhring í rannsókn við og eftir fæðingu. Marktækni þessara niðurstaðna er ekki þekkt en þær hafa tengst seinþroska. Þessir skammtar eru um það bil 1- til 5-faldur sá 3.600 mg sólarhringsskammtur sem er ætlaður mönnum á grundvelli mg/m².

Í rannsókn á vansköpun hjá kaninum kom fram að eftir hreiðrun var aukin tíðni fósturláta á tímabili líffæramyndunar við skammta hjá unगाfullum kaninum sem voru 60, 300, og 1.500 mg/kg/sólarhring. Þessir skammtar eru u.þ.b. 0,3- til 8-faldur 3.600 mg sólarhringsskammtur ætlaður mönnum á grundvelli mg/m². Öryggisbilið er ekki fullnægjandi til að hægt sé að útiloka áhættu vegna þessara áhrifa hjá mönnum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis:

Forhleypt maíssterkja

Maíssterkja

Talkúm

Vatnsfrí kísilkvoða

Hylkisskel:

Gelatína

Natríumlárylsúlfat

Gabapentin Sandoz 300 mg hörð hylki:

títantvíoxíð (E 171)

gult járnnoxíð (E 172)

Gabapentin Sandoz 400 mg hörð hylki:
títantvíoxíð (E 171)
gult járnoxíð (E 172)
rautt járnoxíð (E 172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

36 mánuðir

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C.

Þynnur: Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Glas: Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hylkin eru í PVC/PE/PVDC//álþynnum eða glösum með öryggisloki úr pólýprópýleni (PP) í öskju.

Pakkningastærðir:

Gabapentin Sandoz 300 mg hörð hylki:

Þynnur: 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 200 og 500 hörð hylki

Glas: 50, 100 hörð hylki.

Gabapentin Sandoz 400 mg hörð hylki:

Þynnur: 20, 30, 50, 60, 90, 100, 200 og 500 hörð hylki

Glas: 50, 100 hörð hylki.

Ekki er víst að allar pakkningarstærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 København S
Danmörk

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/15/117/01-02

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

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 30. september 2015.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

29. apríl 2026.