

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Gabapentin Mylan 300 mg hylki, hart.

Gabapentin Mylan 400 mg hylki, hart.

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hylki, hart, af Gabapentin Mylan 300 mg inniheldur 300 mg af gabapentíni.

Hvert hylki, hart, af Gabapentin Mylan 400 mg inniheldur 400 mg af gabapentíni.

Hjálparefni:

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

Hvert 400 mg hylki, hart 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 ógegnisæ.

Gabapentin 400 mg hylki, hart: Hörð hylki úr gelatíni (stærð 0), appelsínugul og ógegnisæ.

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 unglungum 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

Til inntöku.

Gabapentin má taka með eða án matar og á að gleypa hylkin heil með nægum vökva (t.d. glasi af vatni).

Tafla 1 sýnir áætlun um ráðlagða skammtaðlögun í upphafi meðferðar, vegna allra ábendinga, fyrir fullorðna og unglunga 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

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 læknirinn álitur að þörf sé á skammtalækkun, að hætta meðferð eða að skipta um lyf, ætti 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 skammtaaðlögun 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 skammtaaðlögun gabapentíns gæti hentað sumum sjúklingum. Lágmarkstími skammtaaðlögunar að 1800 mg/sólarhring er ein vika, að 2400 mg/sólarhring er 2 vikur og til að ná 3600 mg á sólarhring tekur skammtaaðlögun 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 ætti ekki að vera lengri en 12 klst., svo að koma megi í veg fyrir að krampar komi fram.

Börn 6 ára og eldri:

Upphafsskammtur ætti 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 ætti 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 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 3600 mg/sólarhring. Hægari skammtaaðlögun gabapentíns gæti hentað sumum sjúklingum. Lágmarkstími skammtaaðlögunar 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 herpessýkingar 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 læknirinn 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., ætti 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 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 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 samkvæmt leiðbeiningum um skammtaaðlögun í upphafi meðferðar. 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 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, ætti 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.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefna.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

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

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 samhliða meðferð annarra flogaveikilyfja til ná fram einlyfjameðferð með gabapentíni hjá sjúklingum með þráláta flogaveiki (refractory patients) á fjöllyfjameðferð, borið lítinn árangur.

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, í samanburði við lyfleysu, sýndi einnig örflítið aukna hættu á sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshögðun. Ekki er vitað hvað veldur þessari hættu og fyrirbyggjandi upplýsingar útiloka ekki hugsanlega aukna áhættu í tengslum við notkun á gabapentíni.

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

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

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 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.

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.

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.

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

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Í rannsókn, þar sem þátttakendur voru heilbrigðir sjálfboðaliðar (N=12), var meðaltal AUC fyrir gabapentín, þegar gefin voru 60 mg morfín forðahylki tveimur klst. fyrir 600 mg af gabapentín hylkjum, um 44% hærra en þegar gabapentín var gefið án morfíns. Þess vegna ætti að fylgjast vel með einkennum um slævingu miðtaugakerfis, svo sem svefnhöfga og minnka ætti skammta gabapentíns eða morfíns 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.

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

Samhliða notkun 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 brjóstgjöf

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. Fjölfylja 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 ætti að veita þeim konum sem líklegt er að geti orðið barnshafandi eða sem eru á barneignaraldri og endurskoða ætti þörf fyrir meðferð með flogaveikilyfjum þegar kona ráðgerir þungun. Það ætti alls ekki að hætta skyndilega meðferð með flogaveikilyfjum þar sem slíkt getur haft í för með sér afturkastsflog (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 dýrarannsóknnum hafa komið fram eitrunaráhrif á æxlun (sjá kafla 5.3).

Hugsanleg áhætta hjá mönnum er óþekkt. Gabapentín ætti 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 samhliða notkunar flogaveikilyfja í þeim tilfellum sem tilkynnt hefur verið um.

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 ættu eingöngu að nota gabapentín ef ávinningur vegur klárlega þyngra en áhættan.

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 svefnhöfga, 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 (fjölfylja- og einlyfjameðferð) eru taldar upp hér á eftir flokkaðar eftir líffæraflokkum og tíðni (mjög algengar (>1/10), algengar (>1/100 til <1/10), sjaldgæfar (>1/1.000 til <1/100) og mjög sjaldgæfar (>1/10.000 til <1/1.000)). Ef tíðni aukaverkunarinnar var mismunandi eftir klínískum rannsóknum, var aukaverkunin flokkuð eftir mestri tíðni sem greint var frá.

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Sýkingar af völdum baktería og sníkjudýra:

Mjög algengar: Veirusýking.

Algengar: Lungnabólga, öndunarferasýking, þvagfærasýking, sýking, miðeyrnabólga.

Blóð og eitlar:

Algengar: Hvítfrumnafæð.
Mjög sjaldgæfar: Blóðflagnafæð.

Ónæmiskerfi:

Mjög sjaldgæfar: Ofnæmi (þ.m.t. ofsakláði).

Efnaskipti og næring:

Algengar: Megrún, aukin matarlyst.

Gedræn vandamál:

Algengar: Fjandsamlegt viðmót, rugl og tilfinningalegt ójafnvægi, þunglyndi, kvíði, taugaveiklun, afbrigðilegar hugsanir.
Mjög sjaldgæfar: 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.
Mjög sjaldgæfar: Hreyfitruflanir (t.d. fettur og brettur, hreyfingartregða, truflun á vöðvaspennu).

Augu:

Algengar: Sjóntruflanir, svo sem sjóndepra eða tvísýni

Eyru og vöndarhús:

Algengar: Svimi
Mjög sjaldgæfar: Suð fyrir eyrum.

Hjarta:

Mjög sjaldgæfar: Hjartsláttarónot.

Æðar:

Algengar: Háþrýstingur, æðavíkkun.

Öndunarfæri, brjósthól og miðmæti:

Algengar: Mæði, berkjubólga, kokbólga, hósti, nefslímubólga.

Meltingarfæri:

Algengar: Uppköst, ógleði, vandamál í tönnum, tannholdsbólga, niðurgangur, kviðverkur, meltingartruflanir, hægðatregða, munnpurrkur eða þurrkur í hálsi, vindgangur.
Mjög sjaldgæfar: Brisbólga.

Lifur og gall:

Mjög sjaldgæfar: Lifrabólga, gula.

Húð og undirhúð:

Algengar: Andlitsjúgur, purpuri oftast lýst sem mar sem afleiðing af áverka, útbrot, kláði, þrymlabólur.
Mjög sjaldgæfar: Stevens-Johnson heilkenni, ofsabjúgur, regnbogaroðasótt, hárlós.

Stoðkerfi og stoðvefur:

Algengar: Liðverkur, vöðvaverkur, verkur í mjóbaki, beinbrot.

Nýru og þvagfæri:

Algengar: Vanstjórn á þvaglátum.
Mjög sjaldgæfar: Bráð nýrnabilun.

Æxlunarfæri og brjóst:

Algengar: Getuleysi.

Almennar aukaverkanir og ástand tengt íkomuleið:

Mjög algengar: Preyta, hiti.
Algengar: Bjúgur á útlimum eða útbreiddur bjúgur, óeðlilegt göngulag, þróttleysi, verkur, flensulík einkenni.
Mjög sjaldgæfar: 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.
Mjög sjaldgæfar: Óstöðugur blóðsykur, hjá sjúklingum með sykursýki, hækkun lifrarensíma.

Áverkar og eitranir:

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

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

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.

4.9 Ofskömmtun

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

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 gabapentíns er ekki að fullu þekktur.

Bygging gabapentíns líkist byggingu taugaboðefnisins GABA (gamma-aminobutyric acid), en verkunarháttur er ólíkur öðrum efnum sem verka í GABA- taugamótunum, þar með talið valpróat, barbitúröt, benzódíazepín, GABA transamínasahemlar, GABA upptökuhemlar, GABA viðtakaörvar, og GABA forlyf. Í *in vitro* rannsóknum með geislamerkt gabapentín, hefur komið í ljós nýr staður peptíðbindinga í heilavef úr rottum þar með talið í nýhjarna (neocortex) og dreka (hippocampus) sem hugsanlega tengist áhrifum gabapentíns og byggingarlegra afleiða þess á flogaveiki og verki. Staðfest hefur verið að sá staður sem gabapentín binst er alfa₂-delta undireining spennustýrðra kalsíumganga.

Gabapentín í meðferðarþéttni binst ekki öðrum þekktum lyfja- eða taugaboðefnaviðtökum í heila þar með talið GABA_A-, GABA_B-, benzódíazepín-, glútamat-, glýsín- eða N-metýl-d-aspartat viðtökum.

In vitro verkar gabapentín ekki í natríumgöngum og er að því leyti frábrugðið fenýtóíni og karbamazepíni. Í sumum *in vitro* rannsóknum dregur gabapentín að hluta til úr svörun viðtakaörvans N-methyl-D-aspartate (NMDA), en aðeins við þéttni sem er meiri en 100 µM, en þessi áhrif nást ekki *in vivo*. Gabapentín dregur lítils háttar úr losun mónóamínótaugaboðefna *in vitro*. Rannsóknir á rottum sýna fram á að gabapentín eykur samtengingu GABA á ýmsum svæðum heilans á svipaðan hátt og natríumvalpróat, en á öðrum svæðum. Tengsl þessara áhrifa gabapentíns og flogahamlandi verkunar hafa enn ekki verið staðfest. Í dýrum fer gabapentín auðveldlega yfir blóðheilapröskuld og kemur í veg fyrir flog sem koma fram við hámarks rafstuð, vegna krampavaldandi efna þar með talið þeim sem hamla myndun GABA og í erfðafræðilegum líkönum floga.

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)*			
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 hámarksþéttni 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 plasmáþéttni væri yfirleitt milli 2µg/ml og 20µg/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 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 brjóstamjólk.

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 lyfjahlöf 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.

Línuleiki/ólínuleiki

Aðgengi gabapentíns (sá hluti þess sem frásogast) minnkar með hækkuðum skömmtum sem leiðir til ólínuleika mæligilda lyfjahvarfa, það á einnig við um aðgengismæligildi (F) td. Ae%, CL/F, Vd/F. Lyfjahlöf brotthvarfs (mæligildi lyfjahvarfa fyrir utan F, svo sem CLr og $T_{1/2}$), er best lýst sem línulegum lyfjahlöf. Plasmaþéttni gabapentíns við jafnvægi er fyrirsjáanlegt 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 beinmerg hamstra.

Skert frjósemi

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

Í rannsókn á vansköpun hjá rottum, 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 grunvelli mg/m².

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

Laktósa, vatnsfrí
Maíssterkja
Talkúm

Hylki

Gelatín
Títantvíoxíð

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/ Álþynnur: 3 ár
HDPE glös: 3 ár

HDPE glös í notkun: 12 vikur

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

HDPE glös: Geymið glasið vel lokað.

PVC/Álþynnur: Geymið í upprunalegum umbúðum.

6.5 Gerð íláts og innihald

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

Pakkningastærðir:

Þynnur: 10, 20, 30, 50, 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

Tel: +46 8 555 22 750

Fax: +46 8 555 22 751

Mail: inform@mylan.se

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

23. mars 2011.