

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS,

### 1. HEITI LYFS

Neurontin 600 mg filmuhúðaðar töflur

Neurontin 800 mg filmuhúðaðar töflur

### 2. INNIHALDSLÝSING

Hver 600 mg, filmuhúðuð tafla inniheldur 600 mg gabapentín.

Hver 800 mg, filmuhúðuð tafla inniheldur 800 mg gabapentín

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla

Neurontin töflur 600 mg eru hvítar, sporöskjulaga með deiliskoru á báðum hliðum og merktar „NT“ á annarri hliðinni og „16“ á hinni.

Neurontin töflur 800 mg eru hvítar, sporöskjulaga með deiliskoru á báðum hliðum og merktar „NT“ á annarri hliðinni og „26“ á hinni hliðinni.

Töflunum má skipta í tvo jafna helminga.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

##### Flogaveiki

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

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

##### Meðferð við útlægum taugaverkjum

Neurontin 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 skammtaödlögun í upphafi meðferðar, vegna allra ábendinga, fyrir fullorðna og unglíngna 12 ára og eldri. Skammtaleiðbeiningar fyrir börn yngri en 12 ára eru í undirkafla, síðar í kaflanum.

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

### Meðferð með gabapentíni hætt

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

### *Fullorðnir og unglingar*

Árangursríkar skammtastærðir í klínískum rannsóknum voru á bilinu 900 mg til 3600 mg/sólarhring. Hefja má meðferð með skammtaædlögun 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 svörum 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 skammtaædlögun gabapentíns gæti hentað sumum sjúklingum. Lágmarkstími skammtaædlögunar að 1800 mg/sólarhring er ein vika, að 2400 mg/sólarhring er 2 vikur og til að ná 3600 mg á sólarhring tekur skammtaædlögun 3 vikur. Skammtar allt að 4800 mg/sólarhring hafa þolast vel í langtíma, opnum klínískum rannsóknum. Heildarsólarhringsskammti skal skipt 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 skammtaædlögun eins og lýst er í töflu 1. Einnig má gefa sem upphafsskammt 900 mg/sólarhring, sem skipt er í þrjá jafna skammta. Síðan má, með hliðsjón af svörum 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 skammtaædlögun gabapentíns gæti hentað sumum sjúklingum. Lágmarkstími skammtaædlögunar 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 3 vikur.

Öryggi og verkun gabapentínmeðferðar 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 lækniinn sem sér um meðferðina meta klínískt ástand sjúklings og ákveða þörf fyrir áframhaldandi meðferð.

## Leiðbeiningar fyrir allar ábendingar

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

## Aldraðir sjúklingar (eldri en 65 ára)

Aðlaga gæti þurft 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 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 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 <sup>a</sup> (mg/sólarhring)
≥80	900-3600
50-79	600-1800
30-49	300-900
15-29	150 <sup>b</sup> -600
<15 <sup>c</sup>	150 <sup>b</sup> -300

<sup>a</sup>Heildarsólarhringsskammti skal skipta í þrennt. Minni skammtar eru ætlaðir sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <79ml/mín.).

<sup>b</sup>150 mg sólarhringsskammt á að gefa sem 300 mg skammt annan hvern dag.

<sup>c</sup>Handa 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 upphafsskammti, 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 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 til 300 mg eftir hverjar 4 klst. í blóðskilun.

## Lyfjagjöf

Til inntöku.

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

## **4.3 Frábendingar**

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

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

##### Alvarleg húðviðbrögð (SCAR)

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

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

##### Bráðaofnæmi

Gabapentín getur valdið bráðaofnæmi. Meðal teikna og einkenna í tilkynntum tilvikum hafa verið öndunarerfiðleikar, þroti í vörum, koki eða tungu og lágþrýstingur, sem þarfnast bráðameðferðar. Gefa á sjúklingum fyrirmæli um að hætta notkun gabapentíns og leita tafarlausrar lækniástoðar ef vart verður við teikn eða einkenni bráðaofnæmis (sjá kafla 4.8).

##### Sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígshögðun

Greint hefur verið frá sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshögðun hjá sjúklingum sem hafa verið meðhöndlaðir með flogaveikilyfjum samkvæmt ýmsum ábendingum. Í safngreiningu á slembiraðaðri samanburðarrannsókn með lyfleysu sem gerð var á flogaveikilyfjum kom fram örlítið aukin hætta á sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshögðun. Áhættuþættirnir eru ekki þekktir. Tilvik sjálfsvígshugsana og sjálfsvígshögðunar hafa sést hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð með gabapentíni eftir markaðssetningu lyfsins (sjá kafla 4.8).

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

##### Bráð brisbólga

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

##### Vöðvaslensfár

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

##### 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 gabapentínmeðferð 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 fjarrænköstum og getur gert þau verri hjá sumum sjúklingum. Þess vegna skal nota gabapentín með varúð hjá sjúklingum með blönduð flog, þar með talin fjarrænköst.

Meðferð með gabapentíni hefur tengst sundli og svefnhöfga, sem getur aukið hættu á að sjúklingar falli og slasist. Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið tilkynnt um rugl, meðvitundarleysi og skerta andlega getu. Því á að ráðleggja sjúklingum að gæta varúðar þar til þeir eru orðnir kunnugir aukaverkunum 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 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, skerta nýrnastarfsemi, samhliða notkun efna sem bæla miðtaugakerfi og aldraðir geta verið í aukinni hættu á að fá þessa alvarlegu aukaverkun. Hjá þessum sjúklingum getur þurft að breyta skammti.

#### 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 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 gabapentínmeðferðar (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.

#### Röng notkun, hugsanleg misnotkun og ávanabinding

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

Fylgjast skal með sjúklingum sem fá meðferð með gabapentíni með tilliti til 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).

## 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.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Eftir markaðssetningu lyfsins og í birtum vísindagreinum hefur verið lýst tilvikum öndunarbælingar, 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, sjúklingum með alvarlega undirliggjandi öndunarfærasjúkdóma, sjúklingum sem notuðu mörg lyf og sjúklingum sem misnotuðu lyf.

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

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

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

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

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

### Meðganga

#### *Áhætta sem tengist flogaveiki og flogaveikilyfjum yfirleitt*

Veita á konum á barneignaraldri, einkum konum sem fyrirhuga að verða þunguðar eða eru þunguðar, 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. Það á alls 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 í för með sér, 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 mönnum.

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 meiri háttar 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. Sömu leiðis sást ekki aukin hættu á taugabroskaröskunum hjá börnum sem voru útsett fyrir gabapentíni á meðgöngu.

Takmarkaðar vísbendingar eru um aukna hættu 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 dýraránnóknum 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 náð með nýburum.

### Brjóstgjöf

Gabapentín skilst út í brjóstamjólki. Vegna þess að áhrif þess á brjóstmylking 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.

### Frjósemi

Engin áhrif hafa sést á frjósemi í dýratilraunum (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 (fjöllum- 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  $< 1/100$ ) og 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.

Aukaverkanir sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu er skráðar hér fyrir neðan í skálletri sem Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Líffæraflokkur	Aukaverkanir
<b>Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra</b>	
Mjög algengar:	Veirusýking.
Algengar:	Lungnabólga, öndunarfærasýking, þvagsfærasýking, sýking, miðeyrabólga.
<b>Blóð og eitlar</b>	
Algengar:	Hvítfrumnafæð.
Tíðni ekki þekkt:	<i>Blóðflagnafæð.</i>
<b>Ónæmiskerfi</b>	
Mjög sjaldgæfar:	Ofnæmi (þ.m.t. ofsakláði).
Tíðni ekki þekkt:	<i>Ofnæmi (almenn viðbrögð með mismunandi einkennum, þ.m.t. hita, úbrotum, lifrabólgu, eitlastækkun, eósíníklafjöld og stundum öðrum teiknum og einkennum), bráðaofnæmi (sjá kafla 4.4).</i>
<b>Efnaskipti og næring</b>	
Algengar:	Lystarleysi, aukin matarlyst.
Sjaldgæfar:	Hækkað blóðsykursgildi (hefur oftast sést hjá sjúklingum með sykursýki).
Mjög sjaldgæfar:	Lækkað blóðsykursgildi (hefur oftast sést hjá sjúklingum með sykursýki).
Tíðni ekki þekkt:	<i>Blóðnatríumlækkun.</i>
<b>Geðræn vandamál</b>	
Algengar:	Fjandsamlegt viðmót, rugl og tilfinningalegt ójafnvægi, þunglyndi, kvíði, taugaveiklun, erfiðleikar með hugsun.
Sjaldgæfar:	Æsingur.
Tíðni ekki þekkt:	<i>Sjálfsvígshugsanir, ofskynjanir, lyfjaávani.</i>
<b>Taugakerfi</b>	
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, augntín, aukning, minnkun eða skortur viðbragða.
Sjaldgæfar:	Vanhreyfni, skert andleg geta.
Mjög sjaldgæfar:	Meðvitundarleysi.
Tíðni ekki þekkt:	<i>Hreyfitruflanir (t.d. fettur og brettur, hreyfingartregða, truflun á vöðvaspennu).</i>
<b>Augu</b>	
Algengar:	Sjóntruflanir, svo sem sjóndepra eða tvísýni
<b>Eyru og völundarhús</b>	
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.

Tíðni ekki þekkt: *Brisbólga.*

Sjaldgæfar: Kyngingartregða.

**Lifur og gall**

Tíðni ekki þekkt: *Lifrabólga, gula.*

**Húð og undirhúð**

Algengar: Andlitsbjúgur, purpuri oftast lýst sem mar sem afleiðing af áverka, útbrot, kláði, þrymlabólur.

Tíðni ekki þekkt: *Stevens-Johnson heilkenni, húðþekjudrepslos, lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (sjá kafla 4.4), regnbogaróði, ofnæmisbjúgur, hármisur.*

**Stoðkerfi og bandvefur**

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

Tíðni ekki þekkt: *Rákvöðvalýsa, versnun vöðvaslensfárs, vöðvarykkjarkrampi.*

**Nýru og þvagfæri**

Tíðni ekki þekkt: *Bráð nýrnabilun, vanstjórn á þvaglátum.*

**Æxlunarfæri og brjóst**

Algengar: Getuleysi.

Tíðni ekki þekkt: *Ofstækkun brjósta, brjóstastækkun hjá körlum, röskun á kynlífi (þ.m.t. breytingar á kynhvöt, röskun á sáðláti og skortur á fullnægingu).*

**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: *Fráhvarfseinkenni, brjóstverkur. Greint hefur verið frá skyndilegum dauðsföllum en orsakatengsl við gabapentínmeðferð hefur ekki verið staðfest.*

**Rannsóknarniðurstöður**

Algengar: Minnkaður fjöldi hvítra blóðfruma, þyngdaraukning.

Sjaldgæfar: Hækkuð gildi lifrarensíma SGOT (ASAT), SGPT (ALAT) og bílírúbíns.

Tíðni ekki þekkt: *Aukning á kreatínfosfókínasa í blóði.*

**Áverkar og eitranir**

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

Sjaldgæfar: Fall.

\* 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 notkun gabapentíns eru óljós (sjá kafla 4.4).

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

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

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

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

## 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, meðvitundarleysi, svefnhöfgi og vægur niðurgangur. Allir sjúklingarnir náðu sér að fullu með stuðningsmeðferð. Minnkað frásög gabapentíns í háum skömmtum takmarkar hugsanlega frásög lyfja þegar ofskömmtun á sér stað og dregur þannig úr eitrunaráhrifum ofskammta.

Ofskömmtun gabapentíns, einkum samhliða öðrum lyfjum sem hafa slævandi 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 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 dreifist hratt um heilann og kemur í veg fyrir flogaköst í ýmsum dýrarrannsóknalíkönunum. Gabapentín hefur enga sækni í GABAA- eða GABAB-viðtaka og veldur ekki breytingum á umbrotum GABA. Það binst ekki öðrum taugaboðefnaviðtökum í heila og verkar ekki á natriumjónagöng. Gabapentín binst með mikilli sækni við  $\alpha 2\delta$  (alpha-2-delta) undireiningu spennustýrðra kalsíumganga, sem getur verið ástæða þess að lyfið kemur í veg fyrir flogaköst hjá dýrum. Breið skimun bendir ekki til annarra markefna lyfsins en  $\alpha 2\delta$ .

Sýnt hefur verið fram á með ýmsum forklínískum rannsóknalíkönunum að binding við  $\alpha 2\delta$  gæti miðlað lyfjafraðilegum áhrifum gabapentíns og dregið þannig úr losun örvandi taugaboðefna í tilteknum

svæðum miðtaugakerfisins. Þessi virkni gæti legið til grundvallar verkun gabapentíns við að draga úr flogaköstum. Þýðing krampastillandi áhrifa gabapentíns hjá mönnum er enn ekki ljós.

Gabapentín hefur einnig sýnt verkun í rannsóknum á verkjum í ýmsum forklínískum dýralíkönum. Sértek binding gabapentíns við  $\alpha 2\delta$  undireininguna getur leitt til mismunandi verkunar, sem getur verið ástæðan fyrir verkjastillandi verkun lyfsins í dýralíkönum. Verkjastillandi áhrif gabapentíns gætu átt upptök í mænunni eða æðri heilastöðvum, vegna milliverkana við verkjastillandi taugabrautir milli heila og mænu. Þýðing þessara forklínísku niðurstaðna fyrir klíníska verkun hjá mönnum er ekki ljós.

### 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 ( $\geq 50\%$ aukning) miðað við meðferð og aldur MITT* 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 upphafi og tvíblinda fasanum.

## **5.2 Lyfjahvörf**

### Frásog

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. Nýting (absolute bioavailability) 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 2míkróg/ml og 20míkróg/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) lyfjahvarfabreyta gabapentíns við jafnvægi eftir gjöf á 8 klst. fresti						
Mæligildi lyfjahvarfa	300 mg (N = 7)		400 mg (N = 14)		800 mg (N=14)	
	meðaltal	%CV	meðaltal	%CV	meðaltal	%CV
$C_{max}$ (míkróg/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) míkróg•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 plasmaþéttiferli 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 virkjar ekki hin ýmsu oxíðasa 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. Almenn var plasmaþéttni 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 hækkuðum skömmtum sem leiðir til ólínuleika mæligilda lyfjahvarfa, það á einnig við um aðgengismæligildi (F) td. 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 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 eingöngu hjá karlkyns rottum við hæstu skammta. Hámarksplasmaþéttni 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 samanburðarrannsóknunum. 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 *in vitro* eða *in vivo* og orsakaði ekki örkJarnamyndun í beinmerg hamstra.

#### Skert frjósemi

Engar aukaverkanir voru á frjósemi og æxlun hjá rottum við skammta allt að 2000 mg/kg (u.þ.b. fimmfaldur daglegur hámarksskammtur á sólarhring ætlaður mönnum á grunvelli líkamsyfirborðs mg/m<sup>2</sup>).

#### Eiturverkanir á fóstur

Í samanburðarrannsóknunum jók gabapentín ekki tíðni vanskapana hjá afkvæmum músa, rottna eða kanína í skömmtum sem voru 50-, 30- og 25-faldir, talið í réttri röð, ráðlagður 3600 mg sólarhrings-skammtur ætlaður mönnum (fjór-, fimm- eða áttfaldur, talið í réttri röð, sólarhrings hámarksskammtur ætlaður mönnum á grundvelli líkamsyfirborðs mg/m<sup>2</sup>).

Gabapentín orsakaði seinkun beingervingar í höfuðkúpu, hryggjarsúlu, framlimum og afturlimum nagdýra, til marks um þroskaseinkun hjá fósturvísu. 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 2000 mg/kg fyrir og meðan á mökun stóð og allan meðgöngutímamann. Þessir skammtar eru u.þ.b. 1- til 5- faldur ráðlagður 3600 mg skammtur ætlaður mönnum á grunvelli mg/m<sup>2</sup>.

Engin áhrif sáust hjá ungafullum músum, sem fengu 500 mg/kg/sólarhring (u.þ.b. ½ daglegs skammts ætluðum mönnum á grundvelli mg/m<sup>2</sup>).

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 sólarhrings-skammtur sem er ætlaður mönnum á grundvelli mg/m<sup>2</sup>.

Í rannsókn á vansköpun hjá kaninum, kom fram að eftir hreiðrun jókst tíðni fósturláta á tímabili líffæramyndunar hjá þunguðum kaninum sem fengu 60, 300 og 1500 mg/kg/sólarhring. Þessir skammtar eru u.þ.b. 0,3-8 faldur 3600 mg sólarhrings-skammtur ætlaður mönnum á grundvelli mg/m<sup>2</sup>. Þessi öryggismörk eru ófullnægjandi til að útiloka áhættu þessara áhrifa hjá mönnum.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur eftirfarandi hjálparefni: Póloxamer 407 (etýlenoxíð og própýlenoxíð), kópóvídón, maíssterkja, magnesíumsterat  
Filmuhúðun: Hvítt Opadry YS-1-18111 (inniheldur hýdroxýprópýlsellulósu og talkúm)  
Gljáefni: Kandelilla vax.

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

2 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið við lægri hita en 25°C.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

PVC/PE/PVDC/álþynnupakkningar eða PVC/PVDC/álþynnupakkningar.  
Fáanlegt í pakkningum með: 20, 30, 45, 50, 60, 84, 90, 100, 200, 500 töflum

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Engin sérstök fyrirmæli

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Viatrix ApS  
Borupvang 1  
2750 Ballerup  
Danmörk

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

Neurontin, filmuhúðaðar töflur 600 mg: MTnr 990081 (IS).  
Neurontin, filmuhúðaðar töflur 800 mg: MTnr 990082 (IS).

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

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 21. nóvember 2001.  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 18. júlí 2008.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

29. janúar 2026.