

# SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

## 1. HEITI LYFS

Gabapentin Alvogen 600 mg filmuhúðaðar töflur.

Gabapentin Alvogen 800 mg filmuhúðaðar töflur.

## 2. INNIHALDSLÝSING

600 mg: Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 600 mg af gabapentíni.

800 mg: Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 800 mg af gabapentíni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

600 mg: Hvít til beinhvít, sporöskjulaga, tvíkúpt filmuhúðuð tafla. Merktar „7173“ á annarri hliðinni og „93“ á hinn. Mál: u.þ.b. 19,5 x 9,5 mm.

800 mg: Hvít til beinhvít, sporöskjulaga, tvíkúpt filmuhúðuð tafla. Merktar „7174“ á annarri hliðinni „93“ á hinn. Mál: u.þ.b. 21,5 x 10,5 mm.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

#### Flogaveiki

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

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

#### Meðferð við útlægum taugaverkjum

Gabapentín er notað til meðferðar á útlægum taugaverkjum, svo sem slæmum taugaverkjum í tengslum við sykursýki og taugahvoti í kjölfar herpessýkingar (postherpetic neuralgia) hjá fullorðnum.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

#### Skammtar

Tafla 1 sýnir áætlun um ráðlagða skammtaaðlögun í upphafi meðferðar, vegna allra ábendinga, 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 dag	300 mg tvisvar sinnum á dag	300 mg þrisvar sinnum á dag

## Gabapentínmeðferð hætt

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

## Flogaveiki

Yfirleitt er langtímameðferð nauðsynleg við flogaveiki. Skammtar eru ákvarðaðir af þeim lækni sem sér um meðferðina, með hliðsjón af þoli hvers og eins og árangri meðferðarinnar.

### *Fullorðnir og unglingar*

Í klínískum rannsóknum voru virkar skammtastærðir á bilinu 900 mg til 3600 mg/dag. Hefja má meðferð með skammtaaðlögun eins og lýst er í töflu 1 eða með því að gefa 300 mg þrisvar sinnum á dag á degi 1. Síðan má, með hliðsjón af svörun og þoli hvers sjúklings, auka skammtinn smám saman um 300 mg/dag í einu annan eða þriðja hvern dag að hámarksskammti 3600 mg/dag. Hægari skammtaaðlögun gabapentíns gæti hentað sumum sjúklingum. Lágmarkstími skammtaaðlögunar að 1800 mg/dag er ein vika, að 2400 mg/dag er 2 vikur og til að ná 3600 mg á dag tekur skammtaaðlögun 3 vikur. Skammtar allt að 4800 mg/dag hafa þólast vel í opnum klínískum langtímarannsóknum. Heildardagsskammti skal skipt í þrennt, hámarkstími á 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 á milli 10 og 15 mg/kg/dag 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/dag. Skammtar allt að 50 mg/kg/dag hafa þólast vel í klínískum langtímarannsóknum. Heildardagsskammti á að skipta í þrennt, hámarkstími á 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.

## Útlægir taugaverkir

### *Fullorðnir*

Hefja má meðferð með skammtaaðlögun eins og lýst er í töflu 1. Einnig má gefa 900 mg/dag sem upphafsskammt, sem skipt er í þrjá jafna skammta. Síðan má, með hliðsjón af svörun og þoli hvers sjúklings, auka skammtinn smám saman um 300 mg/dag í einu, annan eða þriðja hvern dag, í að hámarki 3600 mg/dag. Hægari skammtaaðlögun gabapentíns gæti hentað sumum sjúklingum. Lágmarkstími skammtaaðlögunar að 1800 mg/dag er ein vika, að 2400 mg/dag er 2 vikur og til að ná 3600 mg á dag tekur skammtaaðlögun 3 vikur.

Öryggi og verkun gabapentínmeðferðar við útlægum taugaverkjum, svo sem slæmum útlægum taugaverkjum tengdum sykursýki og taugahvoti í kjölfar herpesýkingar, hafa 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 skal læknirinn sem sér um meðferðina meta klínískt ástand sjúklings og ákveða þörf fyrir áframhaldandi meðferð.

## Leiðbeiningar fyrir allar ábendingar

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

Önnur lyf eru fánleg fyrir skammta sem ekki er unnt/hentugt að gefa með þessu lyfi.

### Aldraðir (eldri en 65 ára)

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

### Skert nýrnastarfsemi

Mælt er með skammtaáðlögun 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.)	Heildardagsskammtur <sup>a</sup> (mg/dag)
≥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> Heildardagsskammti skal skipta í þrennt. Minni skammtar eru ætlaðir sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <79 ml/mín.).

<sup>b</sup> Gefið í 300 mg skömmtum annan hvern dag.

<sup>c</sup> Handa sjúklingum með kreatínínúthreinsun <15 ml/mín., skal minnka skammtinn 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 ekki er blóðskilun á ekki að nota gabapentín. Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi sem eru í blóðskilun, á að byggja viðhaldsskammt á leiðbeiningunum sem gefnar eru í töflu 2. Auk viðhaldsskammts er mælt með að gefa viðbótarskammt, 200 til 300 mg eftir hverjar 4 klst. í blóðskilun.

### Lyfjagjöf

Til inntöku.

Filmuhúðuðu töfluna má taka með eða án matar og skal gleypa heila með nægum vökva (t.d. glasi af vatni).

## **4.3 Frábendingar**

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

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

##### Lyfjaútbrot með eósínfíklafjöld og altækum einkennum (DRESS)

Tilkynnt hefur verið um alvarleg, lífshættuleg, altæk ofnæmisviðbrögð eins og lyfjaútbrot með eósínfíklafjöld og altækum einkennum (DRESS) hjá sjúklingum sem taka flogaveikilyf að meðtöldu gabapentíni (sjá kafla 4.8).

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

##### Ofnæmislost

Gabapentín getur valdið ofnæmislosti. Í tilkynntum tilvikum eru teikn og einkennum m.a. öndunarerfiðleikar, þroti í vörum, koki eða tungu, og lágþrýstingur sem þarfnast bráðameðferðar. Leiðbeina skal sjúklingum að hætta notkun gabapentíns og leita tafarlaust læknaaðstoðar ef fram koma teikn eða einkennum um ofnæmislost (sjá kafla 4.8).

##### Sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígshæðun

Greint hefur verið frá sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshæðun 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 sjálfsvígshæðun. Áhættuþættirnir eru ekki þekktir. Tilvik sjálfsvígshugsana og sjálfsvígshæðunar 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 sjálfsvígshæðun koma fram. Fylgjast skal með sjúklingum m.t.t. sjálfsvígshugsana og sjálfsvígshæðunar og íhuga viðeigandi meðferð. Íhuga skal að hætta meðferð með gabapentíni ef sjálfsvígshugsanir eða sjálfsvígshæðun koma fram.

##### Bráð brisbólga

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

##### Flog

Þó engar vísbendingar hafi komið fram um afturhvarfsflog (rebound seizures) í tengslum við gabapentín, geta síflog (status epilepticus) komið fram þegar notkun krampalosandi lyfja er hætt snögglega hjá sjúklingum með flogaveiki (sjá kafla 4.2).

Eins og við á 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 með öðrum flogaveikilyfjum, til ná fram einlyfjameðferð með gabapentíni hjá sjúklingum með þráláta flogaveiki (refractory patients) á fjöllyfjameðferð, borið lítinn árangur.

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

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

### Samhliðanotkun með ópíóíðum

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

### Öndunarbæling

Gabapentín hefur verið tengt alvarlegri öndunarbælingu. Sjúklingar með skerta öndunarstarfsemi, öndunar- og taugatengda sjúkdóma, skerta nýrnastarfsemi, 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 sjúklingar (eldri en 65 ára)

Ekki hafa verið gerðar kerfisbundnar rannsóknir með gabapentíni hjá sjúklingum 65 ára og eldri. Í einni tvíblindri rannsókn hjá sjúklingum með taugaverki, 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

Áhrif langtím meðferðar með gabapentíni (lengur en í 36 vikur) á námshæfni, greind og þroska barna og unglunga hafa ekki verið nægjanlega rannsókuð. Því þarf að meta ávinning langtímameðferðar umfram áhættu.

### Misnotkun og ávanabinding

Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um misnotkun og ávanabindingu. Gæta skal varúðar við meðferð hjá sjúklingum með sögu um misnotkun lyfja og fylgjast skal með sjúklingum m.t.t. einkenna um misnotkun á gabapentíni, t.d. ásækni í lyf (drug-seeking behavior), stigvaxandi skammtanotkun og þolmyndun.

### Rannsóknaniðurstöður

Falskar jákvæðar niðurstöður geta komið fram við hálfmagnbundna greiningu, með þvagstrimlum (dipstick), á heildarmagni próteins í þvagi. Því er mælt með að jákvæð niðurstaða sem fengin er með þvagstrimlum sé staðfest með annarri greiningaraðferð, svo sem Biuret-greiningu, „turbidimetric“ eða „dye-binding“ greiningu, eða að nota þessar aðferðir strax í upphafi.

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

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

Í rannsókn, þar sem þátttakendur voru heilbrigðir sjálfboðaliðar (N=12), var meðaltal AUC fyrir gabapentín, þegar gefin voru 60 mg morfín forðahlki tveimur klst. á undan 600 mg gabapentínhyllkjum, um 44% stærra en þegar gabapentín var gefið án morfíns.

Því skal fylgjast vel með einkennum um slævingu miðtaugakerfis, hjá sjúklingum sem þurfa samhliða meðferð með ópíóíðum, svo sem svefnhöfuga, slævandi áhrifum og öndunarbælingu og minnka skammt gabapentíns eða ópíóíða eftir aðstæðum.

Ekki hafa komið fram neinar milliverkanir á milli gabapentíns og phenobarbitals, phenytoins, valproínsýru eða carbamazepins.

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 norethindron og/eða ethinylestradiol, hefur ekki áhrif á lyfjahlvörf þessara lyfja við stöðuga þéttni.

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

Probenecid hefur ekki áhrif á útskilnað gabapentíns um nýru.

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

#### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

##### Meðganga

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

Hætta á fæðingargöllum er tvisvar til þrisvar sinnum meiri hjá börnum mæðra sem eru í meðferð með flogaveikilyfjum. Algengast er að tilkynnt hafi verið um skarð í vör, vansköpun á hjarta og æðakerfi og fósturmænu. Fjöllum meðferð með flogaveikilyfjum tengist hugsanlega meiri hættu á fæðingargöllum en einlyfjameðferð, þess vegna er mikilvægt að beita einlyfjameðferð alltaf þegar hægt er að koma henni við. Veita á konum sem líklegt er að geti orðið barnshafandi eða sem eru á barneignaraldri sérfræðiráðgjöf og endurmeta þörf fyrir meðferð með flogaveikilyfjum þegar kona ráðgerir þungun. Það á alls ekki að hætta meðferð með flogaveikilyfjum snögglega, vegna þess að slíkt getur haft í för með sér gegnumbrotsflog (breakthrough seizures), sem geta haft alvarlegar afleiðingar, bæði fyrir móður og barn. Í mjög sjaldgæfum tilfellum hefur verið tilkynnt um seinkun þroska hjá börnum mæðra með flogaveiki. Ekki er hægt að greina á milli hvort þroskaseinkunin 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 eituráhrif á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta hjá mönnum er óþekkt. Ekki á að nota gabapentín á meðgöngu nema hugsanlegur ávinningur fyrir móður vegi greinilega þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fóstur.

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

##### Brjóstagjöf

Gabapentín skilst út í brjóstamjólk. Vegna þess að áhrif þess á brjóstmylking eru ekki þekkt skal gæta varúðar við notkun þess hjá mæðrum sem eru með barn á brjósti. Mæður með barn á brjósti eiga eingöngu að nota gabapentín ef ávinningur vegur greinilega þyngra en áhættan.

## Frjósemi

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

### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Gabapentín getur haft lítil eða í miðlungi mikil áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Gabapentín hefur áhrif á miðtaugakerfið og getur orsakað svefnhöfuga, sundl eða svipuð einkenni. Þessi áhrif geta verið hættuleg ef sjúklingur ekur eða stjórnar vélum, jafnvel þótt slík einkenni séu lítil eða í miðlungi mikil. Þetta á sérstaklega við í upphafi meðferðar og eftir aukningu skammta.

### 4.8 Aukaverkanir

Aukaverkanir sem komu fram í klínískum rannsóknnum á flogaveiki (fjölyfja- og einlyfjameðferð) og taugaverkjum eru taldar upp hér á eftir, flokkaðar eftir líffæraflokkum og tíðni: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $\leq 1/10.000$ ). Ef tíðni aukaverkunarinnar var mismunandi eftir klínískum rannsóknnum var hún flokkuð samkvæmt hæstu tíðni sem tilkynnt var um.

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

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir
<b>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</b>	
Mjög algengar	veirusýking
Algengar	lungnabólga, öndunarfærasýking, þvagfærasýking, sýking, miðeyrabólga
<b>Blóð og eitlar</b>	
Algengar	hvítfrumnafæð
Tíðni ekki þekkt	blóðflagnafæð
<b>Ónæmiskerfi</b>	
Sjaldgæfar	ofnæmi (t.d. ofsakláði)
Tíðni ekki þekkt	<i>ofnæmisheilkenni (altæk viðbrögð með mismunandi einkennum, þ.m.t. hita, útbrotum, lifrabólgu, eitlastækkun, fjölgun rauðkyrninga og stundum öðrum teiknum og einkennum), ofnæmislost (sjá kafla 4.4)</i>
<b>Efnaskipti og næring</b>	
Algengar	lystarleysi, aukin matarlyst
Sjaldgæfar	blóðsykurshækkun (koma oftast fram hjá sjúklingum með sykursýki)
Mjög sjaldgæfar	blóðsykurlækkun (koma oftast fram hjá sjúklingum með sykursýki)
Tíðni ekki þekkt	blóðnatríumlækkun
<b>Geðræn vandamál</b>	
Algengar	fjandsamlegt viðmót, rugl og tilfinningalegt ójafnvægi, þunglyndi, kvíði, taugaveiklun, afbrigðilegar hugsanir
Sjaldgæfar	æsingur
Tíðni ekki þekkt	<i>sjálfsvígshugsanir, ofskynjanir</i>

<b>Taugakerfi</b>	
Mjög algengar	svefnhöfgi, sundl, ósamhæfðar hreyfingar.
Algengar	krampar, sjúkleg hreyfiþörf, tormæli, minnisleysi, skjálfti, svefnleysi, höfuðverkur, truflun á húðskyni s.s. náladofi, minnkað snertiskyn, ósamhæfðar vöðvahreyfingar, augntin, aukning, minnkun eða skortur á viðbrögðum
Sjaldgæfar	vanhreyfni, andleg skerðing
Mjög sjaldgæfar	meðvitundarleysi
Tíðni ekki þekkt	<i>aðrar hreyfitruflanir (t.d. fettur og brettur, hreyfingartregða, truflun á vöðvaspennu)</i>
<b>Augu</b>	
Algengar	sjóntruflanir, svo sem sjóndepra eða tvísýni
<b>Eyru og vöndarhús</b>	
Algengar	svimi
Tíðni ekki þekkt	<i>suð fyrir eyrum</i>
<b>Hjarta</b>	
Sjaldgæfar	hjartsláttarónot
<b>Æðar</b>	
Algengar	háþrýstingur, æðavíkkun
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>	
Algengar	mæði, berkjubólga, kokbólga, hósti, nefslímubólga
Mjög sjaldgæfar	öndunarbæling
<b>Meltingarfæri</b>	
Algengar	uppköst, ógleði, vandamál í tönnum, tannholdsbólga, niðurgangur, kviðverkur, meltingartruflanir, hægðatregða, munnþurrkur eða þurrkur í hálsi, vindgangur
Sjaldgæfar	Kyngingartregða
Tíðni ekki þekkt	<i>brísbólga</i>
<b>Lifur og gall</b>	
Tíðni ekki þekkt	<i>lifrabólga, gula</i>
<b>Húð og undirhúð</b>	
Algengar	andlitsbjúgur, purpuri, oftast lýst sem mari sem afleiðingu af áverka, útbrot, kláði, þrymlabólur
Tíðni ekki þekkt	<i>Stevens-Johnson heilkenni, ofnæmisbjúgur (angioedema), regnbogaróðasótt, hárlas, lyfjaútbrot með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS) (sjá kafla 4.4)</i>
<b>Stoðkerfi og bandvefur</b>	
Algengar	liðverkir, vöðvaverkir, bakverkur, kippir
Tíðni ekki þekkt	<i>rákvöðvalýsa, vöðvayrkkjarkrampi</i>
<b>Nýru og þvaggfæri</b>	
Tíðni ekki þekkt	<i>bráð nýrnabilun, þvagleki</i>
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b>	
Algengar	getuleysi
Tíðni ekki þekkt	<i>ofstækkun brjósta, brjóstastækkun hjá körlum, kynlífsvandamál (þ.m.t. breyting á kynhvöt, röskun á sáðláti, fullnægingarleysi)</i>



<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	
Mjög algengar	þreyta, hiti
Algengar	þjúgur á útlimum, óeðlilegt göngulag, þróttleysi, verkur, lasleiki, flensulík einkenni
Sjaldgæfar	útbreiddur þjúgur
Tíðni ekki þekkt	<i>fráhvarfseinkenni (oftast kvíði, svefnleysi, ógleði, verkir, sviti), brjóstverkur. Tilkynnt hefur verið um skyndileg dauðsföll, en orsakatengsl við meðferð með gabapentíni hafa ekki verið staðfest</i>
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>	
Algengar	fækkun hvítra blóðfruma, þyngdaraukning
Sjaldgæfar	hækkuð gildi lifrarensíma SGOT (ASAT), SGPT (ALAT) og bilirubins
Tíðni ekki þekkt	<i>aukinn kreatínfosfókínasi í blóði</i>
<b>Áverkar, eitranir og fylgikvillar meðferðar</b>	
Algengar	áverkar vegna slysa, beinbrot, fleiður (abrasion).
Sjaldgæfar	byltur

Tilkynnt hefur verið um tilvik bráðrar brisbólgu við meðferð með gabapentíni. Orsakatengsl við notkun gabapentíns eru óljós (sjá kafla 4.4).

Hjá sjúklingum í blóðskilun, vegna nýrnabilunar á lokastigi, hefur verið tilkynnt um vöðvakvilla með hækkuðum gildum kreatínkínasa.

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

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

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmtnun**

Gabapentín í skömmtnun allt að 49 g hefur ekki haft bráða, lífshættulega eitrun í för með sér. Einkenni ofskömmtnunar eru m.a. sundl, tvísýni, þvoglumæli, sljóleiki, meðvitundarleysi, svefnhöfgi og vægur niðurgangur. Allir sjúklingarnir náðu sér að fullu með stuðningsmeðferð. Minnkað frásog gabapentíns við stærri skammta takmarkar hugsanlega frásog lyfsins þegar ofskömmtnun á sér stað og dregur þannig úr eitrunaráhrifum ofskömmtnunar.

Ofskömmtnun 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 verulega skerta nýrnastarfsemi.

Skammtar allt að 8000 mg/kg til inntöku reyndust ekki banvænir hjá músum og rottum. Einkenni bráðrar eitrunar hjá dýrum voru m.a. skortur á samhæfingu, öndunarerfiðleikar, lokbrá (ptosis), vanvirkni eða æsingur.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Flogaveikilyf, önnur flogaveikilyf, ATC flokkur: N03A X12

#### Verkunarháttur

Gabapentín kemst auðveldlega til heila og kemur í veg fyrir flog í fjölda flogaveiki-dýralíkana. Gabapentín hefur hvorki sækni í GABAA- eða GABAB-viðtaka né breytir það umbrotum GABA. Það binst ekki öðrum taugaboðefnaviðtökum í heila og hefur ekki áhrif á natríumgöng. Gabapentín binst með mikilli sækni í  $\alpha 2\delta$  (alfa-2-delta) undireiningu spennustýrðra kalsíumganga og það er talið að bindingin við  $\alpha 2\delta$  undireininguna geti verið tengd flogastöðvandi áhrifum hjá dýrum. Breiðvirk skimun bendir ekki til þess að það sé annað lyfjamark en  $\alpha 2\delta$ .

Niðurstöður úr nokkrum forklínískum líkönum gefa til kynna að lyfjafræðileg verkun gabapentíns geti stafað af bindingu við  $\alpha 2\delta$  með minnkaðri losun örvandi taugaboðefna á svæðum í miðtaugakerfinu. Slík virkni getur verið undirstaðan í flogastöðvandi áhrifum gabapentíns. Þýðing þessarar verkunar gabapentíns hvað varðar krampastillandi verkun hjá mönnum hefur ekki verið staðfest.

Gabapentín sýnir einnig virkni í nokkrum forklínískum sársauka-dýralíkönunum. Sértek binding gabapentíns við  $\alpha 2\delta$  undireiningu er talin geta haft áhrif á nokkra mismunandi vegu, sem geta valdið verkjastillandi áhrifum í dýralíkönunum. Verkjastillandi áhrif gabapentíns geta komið fram í mænu, sem og í æðri heilastöðvum, með samverkun við fallandi sársaukahamlandi brautir (descending pain inhibitory pathways). Klínísk þýðing þessara forklínísku eiginleika hjá mönnum er óþekkt.

#### Klínísk verkun og öryggi

Klínísk rannsókn á viðbótarmeðferð við hlutflogum hjá einstaklingum frá 3 til 12 ára sýndi fram á mun, en þó ekki tölfræðilega marktækan, á 50% svörunarhlutfalli gabapentíns samanborið við lyfleysu, gabapentíni í vil. Auk þess sýndi eftirágreiðing á svörunarhlutfalli eftir aldri, ekki tölfræðilega marktæk áhrif á aldur, hvort heldur skoðað var eftir samfelldum aldri eða eftir greiningu í tvo flokka (aldursflokkar 3-5 og 6-12 ára).

Niðurstöður úr þessari eftirágreiðingunni eru teknar saman 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 í tvíblinda fasanum.

### 5.2 Lyfjahvörf

#### Frásog

Eftir inntöku næst hámarksþéttni gabapentíns í plasma eftir 2 til 3 klst. Aðgengi gabapentíns (sá hluti þess sem frásogast) hefur tilhneigingu til að minnka með stækkandi skömmtum. Nýting (absolute bioavailability) 300 mg hylkis er u.þ.b. 60%. Matur, þ.m.t. fituríkur matur, hefur ekki klínísk marktæk áhrif á lyfjahvörf gabapentíns.

Lyfjahvörf gabapentíns breytast ekki við endurtekna gjöf. Þó að plasmáþéttni væri yfirleitt á milli 2 míkrog/ml og 20 míkrog/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 <sub>max</sub> (míkróg/ml)	4,02	(24)	5,74	(38)	8,71	(29)
t <sub>max</sub> (klst.)	2,7	(18)	2,1	(54)	1,6	(76)
T <sub>1/2</sub> (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<sub>max</sub> = Hámarksplasmaþéttni við jafnvægi.t<sub>max</sub> = Tími C<sub>max</sub>T<sub>1/2</sub> = Helmingunartími brotthvarfs.

AUC(0-8) = Blóðþéttni undir plasmaþéttniferli frá tíma 0 til 8 klst. eftir að skammtur er tekinn.

Ae% = Hlutfall í prósentum sem útskilst í þvag á tímabilinu 0 til 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 minnstu plasmaþéttni við jafnvægi. Gabapentín skilst út í brjóstamjólki.

### Umbrot

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

### Brotthvarf

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

Hjá öldruðum og sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi er úthreinsun úr plasma skert.

Hraði brotthvarfs, plasma- og nýrnaúthreinsun gabapentíns er í réttu hlutfalli við kreatínínúthreinsun.

Hægt er að fjarlægja gabapentín úr plasma 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 plasmaþéttni hjá börnum >5 ára svipuð og hjá fullorðum þegar skammtar voru gefnir á grundvelli mg/kg. Í rannsókn á lyfjahvörfum hjá 24 heilbrigðum börnum á aldrinum 1 til 48 mánaða, hefur komið fram, u.þ.b. 30% minni útsetning (AUC), lægra C<sub>max</sub> og aukin úthreinsun í hlutfalli við líkamsþyngd í samanburði við fyrri rannsóknir á börnum eldri en 5 ára.

### Línulegt/ólínulegt samband

Aðgengi gabapentíns (sá hluti þess sem frásogast) minnkar með stækkandi skömmtum, sem leiðir til þess að mæligildi lyfjahvarfa eru ólínuleg, þ.m.t. aðgengismæligildi (F) t.d. Ae%, CL/F, Vd/F.

Lyfjahvörfum brotthvarfs (mæligildi lyfjahvarfa fyrir utan F, svo sem CLr og T<sub>1/2</sub>), er best lýst sem línulegum lyfjahvörfum. Við jafnvægi er plasmaþéttni gabapentíns fyrirsjáanleg á grundvelli gagna fyrir einn skammt.

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

#### Krabbameinsvaldandi áhrif

Gabapentín var gefið músum í fæðu í skömmtunum 200, 600 og 2000 mg/kg/dag og rottum í 250, 1000 og 2000 mg/kg/dag skömmtum í tvö ár. Tölfræðilega marktæk aukning á tíðni kirtilfrumuæxla sást í brisi, eingöngu hjá karlkyns rottum við stærstu skammta. Hámarksplasmaþéttni hjá rottum þegar gefin eru 2000 mg/kg/dag er tífalt meiri en hjá mönnum sem fá 3600 mg/dag. Kirtilfrumuæxlin hjá karlkyns 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. Óljóst er hvort þessi myndun kirtilfrumuæxla í brisi hjá karlkynsrottum hefur þýðingu varðandi hættu á krabbameini hjá mönnum.

#### Stökkbreytingar

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

#### Skerðing á 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 miðað við líkamsyfirborð mg/m<sup>2</sup>).

#### Vansköpunarvaldandi áhrif

Í samanburðarrannsóknunum jók gabapentín ekki tíðni vansköpunar hjá afkvæmum músa, rotta eða kanína í skömmtum sem voru 50-, 30- og 25-faldir ráðlagðir 3600 mg dagsskammtar ætlaðir mönnum (fjór-, fimm- eða áttfaldur daglegur skammtur hjá mönnum miðað við líkamsyfirborð mg/m<sup>2</sup>).

Gabapentín olli seinkun beinmyndunar í höfuðkúpu, hrygg, framlimum og afturlimum nagdýra, sem gefur til kynna þroskaseinkun hjá fósturvísunum. Þessi áhrif komu fram þegar ungafullum músunum var gefið til inntöku 1000 eða 3000 mg/kg/dag á því tímabili sem líffæri voru að myndast og hjá rottum sem fengu 2000 mg/kg fyrir og á meðan á mökun stóð og allan meðgöngutímamann. Þessir skammtar eru u.þ.b. 1- til 5-faldur ráðlagður 3600 mg skammtur ætlaður mönnum miðað við mg/m<sup>2</sup>.

Engin áhrif sáust hjá ungafullum músunum sem fengu 500 mg/kg/dag (u.þ.b. ½ dagsskammt ætlaðan mönnum miðað við mg/m<sup>2</sup>).

Aukin tíðni þvagpípuþans og/eða vatnsnýra kom fram hjá rottum sem fengu 2000 mg/kg/dag í rannsókn sem var gerð á frjósemi og æxlunarferli í heild, 1500 mg/dag í rannsókn á vansköpun, og 500, 1000 og 2000 mg/kg/dag í rannsókn á síðari hluta fósturskeiðs og eftir fæðingu (peri- og postnatal). Mikilvægi þessara niðurstaðna er ekki þekkt en þær hafa tengst seinkun þroska. Þessir skammtar eru um það bil 1- til 5-faldur sá 3600 mg dagsskammtur sem er ætlaður mönnum miðað við mg/m<sup>2</sup>.

Í rannsókn á vansköpunarvaldandi áhrifum hjá kanínum kom fram aukin tíðni fósturláta eftir hreiðrun, á tímabili líffæramyndunar við skammta sem voru 60, 300, og 1500 mg/kg/dag. Þessir skammtar eru ¼- til 8-faldur 3600 mg dagskammtur ætlaður mönnum miðað við mg/m<sup>2</sup>.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Töflukjarni

Kópóvidon

Örkristallaður sellulósi

Krospóvidon (týpa A)

Talkúm

Magnesíumsterat

#### Töfluhúð

Pólývínýlalkóhól

Talkúm

Makrógól 3350

Títantvíoxíð (E171)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

2 ár.

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

Geymið við lægri hita en 30°C.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

PVC/PE/PVdC/PE/PVC/ál-þynnur.

Pakkningastærðir: 30, 50, 90, 100, 200 filmuhúðaðar töflur og í fjölpakkingu sem inniheldur 200 (2 öskjur með 100) filmuhúðaðar töflur.

PVC/Aclar/ál-þynnur.

Pakkningastærðir: 30, 50, 90, 100 og 200 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

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

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Alvogen ehf.

Smáratorgi 3

201 Kópavogur

Ísland

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

IS/1/19/051/01-02

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

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 3. júlí 2019.  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 7. apríl 2021.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

12. september 2022.