FASS

Delarit

SanoSwiss
Kapsel, hård 300 mg
(gul, 6,5 x 20,0 mm)

Antiepileptika

Aktiv substans:
Gabapentin

ATC-kod:
N02BF01

Läkemedlet omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:
Delarit kapsel, hård 100 mg, 300 mg och 400 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2023-05-01.

Indikationer

Epilepsi
Som tilläggsbehandling vid partiella epileptiska anfall, med eller utan sekundär generalisering hos vuxna och barn från 6 år.

Som monoterapi vid behandling av partiella anfall med och utan sekundär generalisering hos vuxna och ungdomar från 12 år.

Behandling av perifer neuropatisk smärta
Behandling av smärtsam diabetesneuropati och postherpetisk neuralgi.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Dosering

Dosering

För alla indikationer beskrivs ett titreringsschema för initiering av behandling i tabell 1, som rekommenderas för vuxna och ungdomar från 12 år. Doseringsanvisningar för barn under 12 år finns under en separat underrubrik.

Tabell 1		
Doseringsschema – Inledande titrering		
Dag 1	Dag 2	Dag 3
300 mg en gång dagligen	300 mg två gånger dagligen	300 mg tre gånger dagligen

Utsättande av gabapentin

I enlighet med nuvarande klinisk praxis rekommenderas om gabapentin måste sättas ut att detta sker gradvis under minst en vecka, oberoende av indikation.

Epilepsi

Epilepsi kräver i allmänhet långtidsbehandling. Dosen bestäms av den behandlande läkaren med hänsyn till den enskilda individens tolerans och effekt.

Vuxna och ungdomar

Den effektiva dosen av gabapentin är 900–3600 mg per dag. Vid behandlingsstart kan dosen titreras upp enligt Tabell 1 eller kan 300 mg ges tre gånger om dagen på dag 1. Därefter, med hänsyn till individuell patientrespons och tolerans, kan dosen ökas i steg om 300 mg/dag varannan till var tredje dag upp till en dos på högst 3600 mg/dag. Långsammare titrering av gabapentindosen kan vara lämplig för enskilda patienter. Den minsta tiden för att uppnå en dos på 1800 mg/dag är en vecka, för att uppnå 2400 mg/dag är totalt två veckor och för att uppnå 3600 mg/dag är totalt 3 veckor. Doser upp till 4800 mg/dag har tolererats väl i långtidsöppna kliniska studier. Den totala dagliga dosen ska delas upp i tre dostillfällen, och det längsta tidsintervallet mellan doserna bör inte överstiga 12 timmar för att förhindra genombrottskramp.

Barn från 6 år

Startdosen bör vara från 10 till 15 mg/kg/dag och den effektiva dosen uppnås genom upptitrering under cirka tre dagar. Den effektiva dosen av gabapentin till barn från 6 år är 25 till 35 mg/kg/dag. Doser upp till 50 mg/kg/dag har tolererats väl i en klinisk långtidsstudie. Den totala dagliga dosen ska delas upp i tre dostillfällen, det maximala tidsintervallet mellan doserna bör inte överstiga 12 timmar.

Det är inte nödvändigt att följe plasmanivåerna av gabapentin för att fastställa optimal dos. Gabapentin kan användas i kombination med andra antiepileptiska läkemedel utan oro för förändringar av plasmakoncentrationerna av gabapentin eller serumkoncentrationer av andra antiepileptika.

Perifer neuropatisk smärta

Vuxna

Behandlingen kan initieras genom att titrera dosen enligt beskrivningen i tabell 1. Alternativt kan startdosen vara 900 mg/dag givet i tre lika stora, uppdelade doser. Därefter, baserat på individuell patientrespons och tolerans, kan dosen ökas ytterligare med 300 mg per dag varannan till var tredje dag upp till en maximal dos på 3600 mg per dag. Långsammare titrering av gabapentin kan vara lämplig för enskilda patienter. Den minsta tiden för att uppnå en dos på 1800 mg/dag är en vecka, för att uppnå 2400 mg/dag är totalt två veckor och för att uppnå 3600 mg/dag är totalt 3 veckor.

Vid behandling av perifer neuropatisk smärta, såsom smärtsam diabetiskneuropati och postherpetisk neuralgi, har säkerheten och effekten av gabapentin inte undersökts i kliniska studier på mer än 5 månader. Om en patient behöver en längre dosering än 5 månader för behandling av perifer neuropatisk smärta, bör den behandlande läkaren bedöma patientens kliniska status och fastställa behovet av ytterligare behandling.

Instruktioner för alla indikationsområden
Hos patienter med dåligt allmäntillstånd, dvs låg kroppsvikt, efter organtransplantation etc., bör dosen titreras långsammare, antingen genom att använda mindre dosstyrkor eller längre intervall mellan dosökningarna.

Äldre (över 65 år)
Äldre patienter kan behöva dosjustering på grund av försämrad njurfunktion med åldern (se Tabell 2). Somnolens, perifert ödem och asteni kan vara vanligare hos äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion
Dosjustering rekommenderas till patienter med nedsatt njurfunktion enligt Tabell 2 och/eller de som genomgår hemodialys. Gabapentin 100 mg kapslar kan användas för att följa doseringsrekommendationer för patienter med njurinsufficiens.

Tabell 2

Dosering av Gabapentin till vuxna baserat på njurfunktion

Kreatininclearance (ml/min)	**Dygnsdos[1] (mg)**
>80	900-3600
50-79	600-1800
30-49	300-900
15-29	150[2]-600
<15[3]	150[2]-300

[1] Dygnsdosen fördelas på 3 dostillfällen. Reducerade doser är för patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 79 ml/min).

[2] Den dagliga dosen på 150 mg ska administreras som 300 mg varannan dag.

[3] För patienter med kreatininclearance <15 ml/min, ska den dagliga dosen minskas i forhållande till kreatininclearance (t.ex. patienter med kreatininclearance 7,5 ml/min erhålla halva dagliga dosen jämfört med patienter som har kreatininclearance 15 ml/min).

Patienter som genemgår hemodialys
Initialt ges 300-400 mg och därefter en underhållsdos på 200-300 mg gabapentin efter varje 4 timmars hemodialysbehandling. Under dialysfria dagar ska ingen behandling med gabapentin förekomma.

För patienter med nedsatt njurfunktion som genomgår hemodialys ska underhållsdosen av gabapentin baseras på doseringsrekommendationerna i Tabell 2. Utöver underhållsdosen rekommenderas en ytterligare dos på 200 till 300 mg efter varje 4-timmars hemodialysbehandling.

Administreringssätt
Delarit kan intas oberoende av föda och ska sväljas hela tillsammans med tillräckligt med vätska. Kapslarna ska ej tuggas.

Varningar och försiktighet

Läkemedelsutlöst utslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
Allvarliga livshotande systemiska överkänslighetsreaktioner såsom läkemedelsutlöst utslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) har rapporterats hos patienter som tagit antiepileptiska läkemedel inklusive gabapentin (se Biverkningar).
Det är viktigt att notera att tidiga tecken på överkänslighet, såsom feber och lymfadenopati kan förekomma även om utslagen inte är uppenbara. Om sådana tecken eller symtom förekommer ska patienten bedömas omedelbart. Gabapentin bör avbrytas om en alternativ etiologi för tecknen eller symtomen inte kan fastställas.

Anafylaktisk reaktion
Gabapentin kan orsaka anafylaktisk reaktion. I rapporterade fall har tecken och symtom bland annat varit andningssvårigheter, svullnad av läppar, hals och tunga samt hypotension vilket har krävt akutbehandling. Patienterna ska instrueras om att avbryta behandlingen med gabapentin och söka vård omedelbart om de skulle uppleva tecken eller symtom på anafylaktisk reaktion (se avsnitt Biverkningar).

Suicidtankar och självmordsbeteende
Suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlas med antiepileptika för flera indikationer. En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade studier med antiepileptika har också visat en liten ökad risk för suicidtankar och självmordsbeteende. Mekanismen för denna risk är inte känd och tillgängliga data utesluter inte en eventuell ökad risk för gabapentin.
Därför ska patienter övervakas för tecken på suicidtankar och självmordsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) rådas till att uppsöka medicinsk rådgivning om tecken på suicidtankar och självmordsbeteende uppstår.

Akut pankreatit
Om en patient utvecklar akut pankreatit under behandling med gabapentin, ska utsättning av gabapentin övervägas (se avsnitt Biverkningar).

Krampanfall
Även om inget tyder på en rebound-anfall med gabapentin, kan abrupt utsättande av antiepileptika hos patienter med epilepsi framkalla status epilepticus (se avsnitt Dosering).
Som med andra antiepileptika kan vissa patienter uppleva en ökad anfallsfrekvens eller uppkomsten av nya typer av anfall med gabapentin.
Liksom med andra antiepileptika lyckas sällan försök med att avsluta samtidig, annan otillräcklig antiepileptikabehandling för att erhålla gabapentin monoterapi. Delarit anses inte vara effektivt för behandling av absensepilepsi och kan hos vissa patienter förvärra sådana anfall. Därför bör gabapentin användas med försiktighet hos patienter med blandade anfallsformer som inkluderar absenser.

Samtidig användning med opioider och andra CNS-depressiva läkemedel
Patienter som behöver samtidig behandling med CNS-depressiva läkemedel (CNS - centrala nervsystemet), inklusive opioider, ska noggrant observeras för tecken på depression av det centrala nervsystemet (CNS), såsom somnolens, sedering och andningsdepression. Gabapentinkoncentrationen kan öka hos patienter som behöver samtidig behandling med morfin. Gabapentindosen eller samtidig behandling med CNS -depressiva läkemedel, inklusive opioider, ska minskas i enlighet därefter (se avsnitt Interaktion er).Försiktighet tillråds vid förskrivning av gabapentin samtidigt med opioider på grund av risken för CNS -depression. I en populationsbaserad, observationell, kapslad fall-kontrollstudie av opioidanvändare, var samtidig förskrivning av opioider och gabapentin associerad med en ökad risk för opioidrelaterad död jämfört med enbart opioidförskrivning (justerad oddskvot [aOR], 1,49 [95 % KI, 1,18 till 1,88, p<0,001]).

Andningsdepression
Gabapentin har associerats med svår andningsdepression. Patienter med nedsatt andningsfunktion, respiratorisk eller neurologisk sjukdom, nedsatt njurfunktion, samtidig användning av CNS-depressiva medel och äldre kan löpa högre risk att få denna allvarliga biverkning. Dosjusteringar kan vara nödvändiga hos dessa patienter.

Äldre (över 65 år)
Gabapentin har inte studerats systematiskt hos patienter äldre än 65 år. I en dubbelblind studie på patienter med neuropatisk smärta förekom somnolens, perifert ödem och asteni i en något högre frekvens hos patienter i åldern 65 år eller äldre än hos yngre patienter. Bortsett från dessa fynd indikerar inte kliniska undersökningar i denna åldersgrupp en biverkningsprofil som skiljer sig från den som observerats hos yngre patienter.

Yrsel, somnolens, medvetslöshet, förvirring och mental funktionsnedsättning
Gabapentinbehandling har associerats med yrsel och somnolens, vilket kan öka förekomsten av oavsiktlig skada (fall) hos den äldre befolkningen. Det har också förekommit rapporter om medvetslöshet, förvirring och mental funktionsnedsättning efter marknadsföringen. Patienter bör därför rådas att iaktta försiktighet tills de är bekanta med läkemedlets potentiella effekter.

Pediatrisk population
Effekterna av långtidsbehandling (mer än 36 veckor) med gabapentin på inlärning, intelligens och utveckling hos barn och ungdomar har inte studerats tillräckligt. Nyttan med långvarig behandling måste därför vägas mot de potentiella riskerna med sådan behandling.

Missbruk och beroende
Fall av missbruk och beroende har rapporterats efter marknadsföring. Utvärdera noggrant patienter med avseende på en historia av drogmissbruk och observera dem för möjliga tecken på gabapentinmissbruk t.ex. läkemedelssökande beteende, dosökning, utveckling av tolerans.

Laboratorietester
Falskt positiva resultat kan erhållas vid den semikvantitativa bestämningen av totalt urinprotein genom mätstickstester. Det rekommenderas därför att verifiera ett sådant positivt testresultat med mätstickan med metoder baserade på en annan analytisk princip såsom Biuret-metoden, turbidimetri eller färgbindande metoder, eller att använda dessa alternativa metoder från början.

Patienter med sällsynta ärftliga tillstånd med galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos -galaktosmalabsorption bör inte ta detta läkemedel.

Interaktioner

Det finns spontana och litteraturbaserade fallrapporter om andningsdepression, sedering och död i samband med gabapentin vid samtidig administrering med CNS-depressiva läkemedel, inklusive opioid. I några av dessa rapporter ansåg författarna att kombinationen av gabapentin och opioider vara ett uttalat problem hos sköra patienter hos äldre patienter, hos patienter med allvarlig underliggande luftvägssjukdom, hos patienter med polyfarmaci och hos patienter med missbruk.

I en studie som involverade friska frivilliga (N=12), ökade genomsnittligt AUC för gabapentin med 44 %, när en 60 mg morfinkapsel med kontrollerad frisättning administrerades 2 timmar före en 600 mg gabapentinkapsel, jämfört med gabapentin administrerat utan morfin. Därför ska patienter som behöver

samtidig behandling med opioider observeras noggrant för tecken på CNS-depression, såsom somnolens, sedering och andningsdepression och dosen av gabapentin eller opioid ska reduceras på lämpligt sätt.

Inga farmakokinetiska interaktioner har observerats mellan gabapentin och fenytoin, valproinsyra, karbamazepin eller fenobarbital.

Steady-state farmakokinetiken för gabapentin är likartad för friska försökspersoner och patienter med epilepsi som får dessa antiepileptiska läkemedel.

Gabapentin har ingen inverkan på preventivmedel baserade på noretisteron- och/eller etinylestradiol. I kombination med andra antiepileptiska läkemedel som är kända för att minska den preventiva effekten, måste misslyckande med preventivmedel beaktas.

Samtidigt intag av gabapentin och antacida minskar biotillgängligheten av gabapentin med upp till 24 %. Därför rekommenderas administrering av gabapentin ske tidigast 2 timmar efter intag av antacida.

Den renala utsöndringen av gabapentin påverkas inte av probenecid. En något minskad renal utsöndring av gabapentin har observerats vid samtidig administrering av cimetidin, men detta har sannolikt inte någon klinisk betydelse.

Graviditet

Risker relaterade till epilepsi och antiepileptika i allmänhet
Jämfört med friska kvinnor är risken generellt 2-3 gånger större för missbildningar hos fostret, om kvinnan behandlats med antiepileptika under graviditeten. Defekter inom centrala nervsystemet, hjärt- och skelettdeformationer, orofaciala defekter (kluven gom/läpp) och defekter i urinvägarna är vanligast. Behandling med flera antiepileptika kan associeras med en större risk för kongenitala missbildningar än monoterapi. Det är därför viktigt att monoterapi ges i så stor utsträckning som möjligt. Diskussion tillsammans med en specialist bör erbjudas kvinnor som önskar bli gravida eller som är i fertil ålder, och behovet av antiepileptikabehandling ska ses över när en kvinna planerar graviditet. Antiepileptikabehandling ska inte avbrytas plötsligt, eftersom detta kan resultera i genombrottsanfall och leda till allvarliga konsekvenser för både mamman och barnet. Försenad utveckling har i sällsynta fall iakttagits hos barn till mammor med epilepsi.
Det är inte möjligt att avgöra om förseningen i utveckling orsakats av genetiska eller sociala faktorer, av moderns epilepsi eller av antiepileptikabehandlingen.

Risker relaterade till gabapentin
Gabapentin passerar placentan hos människa.

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av gabapentin i gravida kvinnor.

Djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Den potentiella risken för människa är inte känd. Gabapentin ska inte användas vid graviditet, såvida inte den potentiella nyttan för modern klart överväger den potentiella risken för fostret.

Ingen definitiv slutsats kan dras huruvida gabapentin kan förknippas kausalt med en ökad risk för kongenitala missbildningar när det tas under graviditet, beroende på själva epilepsin samt kombinationsbehandling med andra antiepileptika vid varje rapporterad graviditet.

Amning

Gabapentin passerar över i modersmjölk. Effekten på det ammade barnet är okänd och påverkan kan inte uteslutas. Därför bör gabapentin inte användas under amning. Läkemedlets betydelse för modern bör beaktas vid beslut om det är amningen eller behandlingen som ska avbrytas.

Fertilitet

Djurstudier gav inga indikationer på teratogena effekter av gabapentin, dock observerades embryotoxiska effekter (se avsnitt Prekliniska uppgifter. Prekliniska säkerhetsuppgifter).

Trafik

Gabapentin kan ha mindre eller måttlig påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Effekten på det centrala nervsystemet kan medföra somnolens, dåsighet, yrsel och andra närbesläktade symtom. Gabapentin kan därför vara potentiellt farligt för patienter som kör bil eller handhar maskiner. Detta bör särskilt beaktas vid insättning av gabapentin eller ökning av dosen.

Biverkningar

De biverkningar som observerats under kliniska studier utförda vid epilepsi (tilläggsbehandling och monoterapi) och neuropatisk smärta framgår av nedanstående lista som är indelad i klass och frekvensgrupp (mycket vanliga (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100 till < 1/10), mindre vanliga (≥1/1 000 till <1/100), sällsynta (≥1/10 000 till <1/1 000), mycket sällsynta (<1/10 000). Om en biverkning har haft olika frekvenser i kliniska studier tilldelades den högsta rapporterade frekvensen.

Ytterligare reaktioner som rapporterats från erfarenheter efter marknadsföringen är inkluderade som frekvens Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data) i kursiv stil i listan nedan.
Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Infektioner och infestationer
Mycket vanliga: virusinfektioner
Vanliga: lunginflamaation, luftvägsinfektion, urinvägsinfektion, infektion, otitis media

Blodet och lymfsystemet
Vanliga: leukopeni
Ingen känd frekvens: *trombocytopeni*

Immunsystemet
Mindre vanliga: allergiska reaktioner (t.ex. urtikaria)
Ingen känd frekvens: *överkänslighetsyndrom (en systemisk reaktion med varierande uttryck som kan inkludera feber, utslag, hepatit, lymfadenopati, eosinofili och ibland andra tecken och symtom), anafylaktisk reaktion (se avsnitt Varningar och försiktighet)*

Metabolism och nutrition
Vanliga: anorexi, ökad aptit
Mindre vanliga: hyperglykemi (ses oftast hos patienter med diabetes)
Sällsynta: hypoglykemi (ses oftast hos patienter med diabetes)

Ingen känd frekvens: *hyponatremi*

Psykiska störningar
Vanliga: fientlighet, nervositet, förvirring, och emotionell labilitet, depression, oro, onormala tanker
Mindre vanliga: agitation
Ingen känd frekvens: *suicidtankar, hallucinationer*

Centrala och perifera nervsystemet
Mycket vanliga: somnolens, yrsel, ataxi
Vanliga: kramper, hyperkinesi, nystagmus, tremor, insomnia, huvudvärk, amnesi, förnimmelser som t.ex. parestesi, hypestesi, dysartri, onormal koordinationsförmåga, ökade/minskade eller frånvaro av reflexer
Mindre vanliga: hypokinesi, psykisk störning
Sällsynta: medvetandeförlust
Ingen känd frekvens: *andra rörelserubbningar (t.ex. koreoatetos, dyskinesi, dystoni)*

Ögon
Vanliga: synstörningar som amblyopi, diplopi

Öron och balansorgan
Vanliga: vertigo
Ingen känd frekvens: *tinnitus*

Hjärtat
Mindre vanliga: hjärtklappning

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum
Vanliga: rinit, faryngit, hosta, dyspné, bronkit
Sällsynta: andningsdepression

Magtarmkanalen
Vanliga: kräkningar, illamående, diarré, mun- eller halstorrhet, dyspepsi, förstoppning, buksmärta, dental anomali, gingivit, flatulens
Mindre vanliga: dysfagi
Ingen känd frekvens: *pankreatit*

Lever och gallvägar
Ingen känd frekvens: *hepatit, gulsot*

Hud och subkutan vävnad
Vanliga: ansiktsödem, purpura oftast beskrivet som blåmärken efter fysiskt traume, utslag, pruritus, akne
Ingen känd frekvens: *Stevens-Johnson syndrom, angioödem, erytema multiforme, alopeci, läkemedelsutlöst utslag med eosinofili och systemiska symtom (se avsnitt Varningar och försiktighet)*

Muskuloskeletala systemet och bindväv
Vanliga: artralgi, myalgi, ryggsmärta, ryckningar
Ingen känd frekvens: *rabdomyolys, myoklonus*

Njurar och urinvägar
Ingen känd frekvens: akut njursvikt, inkontinens

Reproduktionsorgan och bröstkörtel
Vanliga: impotens
Ingen känd frekvens: *brösthypertrofi, gynekomasti, sexuell dysfunktion (inklusive förändrad libido, ejakulationsrubbingar och anorgasmi)*

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället
Mycket vanliga: utmattning, feber
Vanliga: perifert ödem, gångrubbning, asteni, smärta, sjukdomskänsla, influensasymtom
Mindre vanliga: generaliserat ödem
Ingen känd frekvens: *utsättningsreaktioner (oftast oro, insomnia, illamående, smärta, svettningar), bröstsmärta. Plötsliga, oförklarliga dödsfall har rapporterats, där eventuellt orsakssamband med gabapentinbehandling inte har fastställts*

Undersökningar
Vanliga: minskat antal vita blodkroppar, viktuppgång
Mindre vanliga: förhöjda leverfunktionstester SGOT (ASAT), SGPT (ALAT) och bilirubin
Ingen känd frekvens: *forhöjt blodkreatinfosfokinas*

Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer
Vanliga: olycksfall, skrubbsår, frakturer
Mindre vanliga: fallolyckor

Under behandling med gabapentin rapporterades fall av akut pankreatit. Orsakssambandet med gabapentin är oklar (se avsnitt Varningar och försiktighet).
Hos patienter i hemodialys på grund av terminal njursvikt har myopati med förhöjda kreatinkinasnivåer rapporterats.
Luftvägsinfektioner, otitis media, kramper och bronkit rapporterades endast i kliniska studier på barn. I kliniska studier på barn år rapporterades dessutom aggressivt beteende och hyperkinesi.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se datljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats:www.lakemedelsverket.se

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

Vid överdos upp till 49 g per dag observerades ingen akut, livshotande toxicitet. Symtom vid överdosering är yrsel, ataxi, diplopi, sluddrigt tal, dysartri, somnolens, letargi, apati och lätt diarré. Alla patienter återhämtade sig helt efter symmtomatisk behandling. Minskad absorption av gabapentin vid högre doser kan begränsa läkemedelsabsorptionen vid tidpunkten för överdosering och därmed minimera toxiciteten till följd av överdosering.
Överdoser av gabapentin, i synnerhet i kombination med andra CNS-dämpande läkemedel, kan leda till koma.

Gabapentin kan elimineras med hemodialys men tidigare erfarenhet visar att det vanligen inte är nödvändigt. Hos patienter med försämrad njurfunktion kan hemodialys dock vara indicerad.
En oral dödlig dos av gabapentin identifierades inte hos möss och råttor som fick doser så höga som 8000 mg/kg. Tecken på akut toxicitet hos djur inkluderade ataxi, ansträngd andning, ptos, hypoaktivitet eller upphetsning.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism
Gabapentin passerar snabbt över till hjärnan och förhindrar anfall i ett antal djurmodeller för epilepsi. Gabapentin har inte affinitet för vare sig GABAA- eller GABAB-receptorer och påverkar inte metabolismen av GABA. Det binder inte till andra neurotransmittorreceptorer i hjärnan och interagerar inte med natriumkanaler. Gabapentin binder med hög affinitet till subenheten α2δ (alfa-2-delta) hos spänningsstyrda kalciumkanaler och det föreslås att bindning till α2δ subenheten kan vara relateread till gabapentins antiepileptiska effekter hos djur. Bred panelscreening tyder inte på några andra läkemedelsmål än α2δ.

Evidens från flera prekliniska modeller visar att den farmakologiska aktiviteten av gabapentin kan medieras via bindning till α2δ genom en minskning av frisättningen av excitatoriska neurotransmittorer i områden av det centrala nervsystemet. Sådan aktivitet kan ligga bakom gabapentins antiepileptiska effekt. Betydelsen av dessa olika funktioner hos gabapentin för den antiepileptiska effekten hos människan kvarstår att fastställa.
Gabapentin uppvisar också effekt i flera prekliniska djurmodeller för smärta. Specifik bindning av gabapentin till α2δ-subenheten föreslås resultera i flera olika aktiviteter som kan ligga bakom den analgetiska effekten i djurmodeller. Gabapentins analgetiska aktivitet kan förekomma i ryggmärgen liksom i högre hjärncentran genom interaktioner med nedåtstigande smärthämmande banor. Betydelsen av dessa prekliniska egenskaper för kliniska verkan hos människor är okänd.

Klinisk effekt och säkerhet
I en klinisk studie med tilläggsbehandling hos barn 3-12 år med partiella anfall visades en numerisk men inte statistiskt signifikant skillnad i 50 % responderfrekvens till fördel för gabapentin jämfört med placebo. Ytterligare post-hoc analyser av respondsfrekvensen per ålder visade ingen statistiskt signifikant effekt av ålder, antingen som kontinuerlig eller dikotom variabel (åldersgrupp 3-5 och 6-12 år).
Data från denna post-hoc-analys sammanfattas i tabellen nedan:

Respons (≥ 50 % Förbättring) baserat på Behandling och Ålder MITT* Population			
Ålderskategori	Placebo	Gabapentin	P-värde
< 6 år	4/21 (19,0 %)	4/17 (23,5 %)	0,7362
6 till 12 år	17/99 (17,2 %)	20/96 (20,8 %)	0,5144

* Den modifierade intent-to-treat populationen var definierad som alla patienter vilka var randomiserade till studiemedicinering och som hade utvärderingsbara dagböcker för anfall under 28 dagar både vid baseline och dubbel-blinda fasen.

Farmakokinetik

Absorption
Plasmakoncentrationen av gabapentin är proportionell mot dosen för doser mellan 300 mg och 400 mg, administrerade var 8:e timme. Absorptionen av gabapentin är mättnadsbar och icke-linjär i förhållande till dosen. Biotillgängligheten för gabapentin avtar vid högre doser. Den är cirka 60 % vid 300 mg. Mat visar ingen kliniskt signifikant påverkan på gabepentins farmakokinetik.
Gabapentins farmakokinetik påverkas inte av upprepad administrering. Även om plasmakoncentrationerna av gabapentin vanligen låg mellan 2 µg/ml och 20 µg/ml i kliniska studier, var sådana koncentrationer inte prediktiva för säkerhet eller effekt. Farmakokinetiska parametrar anges i tabell 3.

Tabell 3
Översikt över gabapentins genomsnittliga farmakokinetikparametrar (%CV) vid steady-state 8 timmar efter administrering

Farmakokinetisk parameter	300 mg (N = 7)		400 mg (N = 14)		800 mg (N=14)	
	Medelvärde	%CV	Medelvärde	%CV	Medelvärde	%CV
C_{max} (µg/ml)	4,02	(24)	5,74	(38)	8,71	(29)
t_{max} (timmar)	2,7	(18)	2,1	(54)	1,6	(76)
T1/2 (timmar)	5,2	(12)	10,8	(89)	10,6	(41)
AUC (0-8) µg•timme/ml)	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
Ae% (%)	NA	NA	47,2	(25)	34,4	(37)

C_{max} = Maximal plasmakoncentration vid steady-state
t_{max} = Tid för C_{max}
T1/2 = Eliminationshalveringstid
AUC (0-8) = Ytan under plasmakoncentration/tid-kurvan vid steady-state från 0-8 timmar efter administration.
Ae% = Andel av dosen som utsöndras oförändrat i urin från 0-8 timmar efter administreringen
NA = Ej tillgängligt (Not Available)

Distribution
Gabapentin binds inte till plasmaproteiner och har en distributionsvolym på 57,7 liter. Hos epilepsipatienter är koncentrationen av gabapentin i centrala nervsystemet cirka 20 % av motsvarande lägsta plasmakoncentration vid steady-state. Gabapentin återfinns i bröstmjölken hos ammande kvinnor.

Metabolism
Gabapentin metaboliseras inte hos människa. Gabapentin inducerar inte leverenzymer (”mixed function oxidases”) som är ansvariga för läkemedelsmetabolism.

Elimination
Gabapentin elimineras från plasma med linjär farmakokinetik. Halveringstiden är 5-7 timmar och är oberoende av dosen.

På grund av åldersrelaterade förändringar i njurfunktionen ses minskad plasmaclearance och förlängd halveringstid av gabapentin hos äldre. Hos patienter med nedsatt njurfunktion är den renala utsöndringshastigheten direkt proportionell mot kreatininclearance. Gabapentin avlägsnas från plasma genom hemodialys (se avsnitt Dosering).
Gabapentins farmakokinetik hos barn bestämdes hos 50 friska försökspersoner mellan 1 månad och 12 år. I allmänhet är plasmakoncentrationerna av gabapentin hos barn över 5 år liknande de hos vuxna när de doseras på mg/kg-basis.
I en farmakokinetisk studie på 24 friska pediatriska försökspersoner i åldern 1 månad till 48 månader, observerades en ungefärlig 30 % lägre exponering (AUC), lägre C_{max} och högre clearance i förhållande till kroppsvikt, jämfört med tillgängliga rapporterade data från barn äldre än 5 år.

Linjäritet/icke-linjäritet
Gabapentins biotillgänglighet (fraktion av absorberad dos) minskar med ökande dos, vilket indikerar icke-linjäritet mot farmakokinetiska parametrar som inkluderar biotillgänglighetsparametern (F) t.ex. Ae%, CL/F, Vd/F. Eliminationsfarmakokinetik (farmakokinetiska parametrar som inte inkluderar F som t.ex. CLr och T1/2) beskrivs bäst genom linjär farmakokinetik. Plasmakoncentrationerna av gabapentin vid steady-state kan förutsägas av data från engångsdosering.

Prekliniska uppgifter

Karcinogenicitet
Möss erhöll upp till 2000 mg/kg kroppsvikt/dag och råttor erhöll upp till 2000 mg/kg kroppsvikt/dag i 2 år. Hos hanråttor i högdosgruppen observerades en statistiskt signifikant ökning av incidensen av acinära pancreastumörer. Hos råttor som fick 2000 mg/kg kroppsvikt dagligen var den maximala plasmakoncentrationen för den aktiva substansen och AUC 10 gånger högre än plasmakoncentrationen hos människa efter en daglig dos på 3600 mg. Acinära pancreastumörer hos hanråttor medförde en obetydlig karcinogen risk. De påverkade inte överlevnadstiden och var ej invasiva eller metastaserade på omkringliggande vävnad. Inga skillnader gentemot kontrollgruppen kunde konstateras. Risken för människa är okänd.

Mutagenicitet
Gabapentin har ingen genotoxisk potential. Gabapentin är inte mutagent i Ames´ bakteriella testsystem eller i HGPRT-mutationstest i däggdjursceller med eller utan metabolisk aktivering. Gabapentin inducerade inte kromosomala strukturavvikelser i däggdjursceller *in vitro* eller *in vivo* och var negativt i mikrokärntest i benmärgen hos hamstrar.

Effekt på fertilitet
Inga ogynnsamma effekter på fertilitet eller reproduktion har observerats hos råtta vid doser upp till 2000 mg/kg (cirka fem gånger högre än den maximala dagliga dosen till människa på basis av mg/m2 kroppsyta).

Teratogenes
Gabapentin ökade inte förekomsten av missbildningar, jämfört med kontroller, hos avkomman till möss, råttor eller kanin vid doser upp till 50, 30 respektive 25 gånger högre doser än den dagliga dosen på 3600 mg till människa (4, 5 respektive 8 gånger den dagliga dosen till människa, baserat på mg/m2).
Gabapentin orsakar fördröjd benbildning i skallen, vertebra och i främre och bakre extremiteterna hos gnagare, vilket tydde på hämmad fostertillväxt. Dessa effekter uppkom när dräktiga möss fick perorala dos er på 1000 eller 3000 mg/kg/dag under organogenesen och hos råttor som fick 2000 mg/kg före och under parning och genom hela dräktigheten. Dessa doser är cirka 1 till 5 gånger högre än dosen 3600 mg till människa, baserat på mg/m2.

Ingen påverkan har observerats hos dräktiga möss som fick 500 mg/kg/dag (cirka 1/2 av den dagliga dosen för människor baserat på mg/m2).
En ökad förekomst av hydrouretär och/eller hydronefros observerades hos råttor som fick 2000 mg/kg/dag i en fertilitets- och allmän reproduktionsstudie, 1500 mg/kg/dag i en teratologisk studie och 500, 1000 och 2000 mg/kg/dag i en perinatal och postnatal studie. Betydelsen av dessa fynd är okänd, men de har associerats med fördröjd utveckling. Dessa doser är också cirka 1 till 5 gånger den mänskliga dosen på 3600 mg till människa baserat på mg/m2.

I en teratologisk studie på kaniner sågs ökad förekomst av postimplantationsförlust hos dräktiga kaniner som gavs 60, 300 och 1500 mg/kg/dag under organogenesen. Dessa doser är cirka 1/4 till 8 gånger den dagliga humandosen på 3600 mg till människa baserat på mg/m2.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning
En kapsel innehåller 100 mg, 300 mg eller 400 mg gabapentin.

Hjälpämne med känd effekt: laktosmonohydrat

Förteckning över hjälpämnen
Kapslar 100 mg: laktosmonohydrat, majsstärkelse, talk, gelatin, titandioxid (E171).
Kapslar 300 mg: laktosmonohydrat, majsstärkelse, talk, gelatin, titandioxid (E171), gul järnoxid (E172).
Kapslar 400 mg: laktosmonohydrat, majsstärkelse, talk, gelatin, titandioxid (E171), gul och röd järnoxid (E172).

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet
3 år.

Särskilda förvaringsanvisningar
Förvaras vid högst 30°C.

Särskilda anvisningar för destruktion
Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Hård kapsel

Delarit 100 mg: vita och omärkta kapslar.
Delarit 300 mg: gula och omärkta kapslar.
Delarit 400 mg: orange och omärkta kapslar.

Förpackningsinformation

Kapsel, hård 100 mg vit, 5,5 x 16,0 mm
100 kapsel/kapslar blister, 75:36, F

100 kapsel/kapslar burk, *tillhandahålls ej*
Kapsel, hård 300 mg gul, 6,5 x 20,0 mm
100 kapsel/kapslar blister, 111:83, F
50 kapsel/kapslar blister, *tillhandahålls ej*
100 kapsel/kapslar burk, *tillhandahålls ej*
Kapsel, hård 400 mg Orange, 7,5 x 21,0 mm
100 kapsel/kapslar blister, 143:58, F
100 kapsel/kapslar burk, *tillhandahålls ej*