FASS

Gabapentin Actavis

Teva

Kapsel, hård 100 mg
(Tvådelad hård gelatinkapsel med vit, ogenomskinlig över- och underdel, storlek 3, innehållande vitt pulver)

Antiepileptika

Aktiv substans:
Gabapentin

ATC-kod:
N02BF01

Läkemedel från Teva omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

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

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

Texten är baserad på produktresumé: 2023-06-22.

Indikationer

Epilepsi
Gabapentin är indicerat som tilläggsbehandling vid partiella anfall, med eller utan sekundär generalisering hos vuxna och barn från 6 års ålder (se Farmakodynamik).
Gabapentin är indicerat som monoterapi vid partiella anfall, med eller utan sekundär generalisering, hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder.

Behandling av perifer neuropatisk smärta
Gabapentin är indicerat som behandling av perifer neuropatisk smärta som smärtsam diabetesneuropati och postherpetisk neuralgi hos vuxna.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Dosering

Dosering

I tabell 1 återges ett titreringsschema som rekommenderas för vuxna och ungdomar över 12 år för alla indikationer. Doseringsanvisningarna för barn under 12 år lämnas i ett separat stycke längre fram i detta avsnitt.

Tabell 1		
DOSERINGSSCHEMA - INITIAL 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 rådande klinisk praxis rekommenderas att man vid utsättande av gabapentin trappar ned dosen gradvis över minst 1 vecka, oberoende av indikationen.

Epilepsi

Epilepsi kräver normalt långvarig behandling. Dosen bestäms av behandlande läkare beroende på individuell tolerans och effekt.

Vuxna och ungdomar

I kliniska prövningar var det effektiva dosintervallet 900–3600 mg/dag. Behandling kan inledas med dostitrering enligt tabell 1 eller med 300 mg 3 gånger om dagen dag 1. Med utgångspunkt från den enskilda patientens svar kan dosen sedan höjas ytterligare i steg om 300 mg/dag varannan till var tredje dag till den högsta dosen 3600 mg/dag. Hos enskilda patienter kan långsammare titrering av gabapentindosen vara lämplig. Den kortaste tiden till dosen 1800 mg/dag är en vecka, till dosen 2400 mg/dag totalt 2 veckor och till dosen 3600 mg/dag totalt 3 veckor. Doser upp till 4800 mg/dag har tolererats väl i långvariga, öppna kliniska studier. Den totala dagsdosen ska fördelas på tre dostillfällen som tas med högst 12 timmars mellanrum för att förhindra genombrottskramper.

Barn från 6 års ålder

Startdosen bör vara mellan 10 och 15 mg/kg/dag och effektiv dos uppnås genom upptitrering under ungefär 3 dagar. Hos barn från 6 års ålder är effektiv dos av gabapentin 25 till 35 mg/kg/dag. Doser upp till 50 mg/kg/dag har tolererats väl i en långvarig klinisk studie. Den totala dagsdosen bör fördelas på tre dostillfällen som tas med högst 12 timmars mellanrum.

Det är inte nödvändigt att övervaka plasmakoncentrationerna av gabapentin för att optimera gabapentinbehandling. Vidare kan gabapentin användas i kombination med andra antiepileptiska läkemedel utan risk för påverkan på plasmakoncentrationen av gabapentin eller serumkoncentrationen av andra antiepileptiska läkemedel.

Perifer neuropatisk smärta

Vuxna

Behandlingen kan inledas med dostitrering enligt tabell 1. Alternativt är startdosen 900 mg/dag fördelad på tre lika stora doser. Med utgångspunkt från den enskilda patientens svar kan dosen sedan höjas ytterligare i steg om 300 mg/dag varannan till var tredje dag till den högsta dosen 3600 mg/dag. Hos enskilda patienter kan långsammare titrering av gabapentindosen vara lämplig. Den kortaste tiden till dosen 1800 mg/dag är en vecka, till dosen 2400 mg/dag totalt 2 veckor och till dosen 3600 mg/dag totalt 3 veckor.

Effekten och säkerheten vid behandling av perifer neuropatisk smärta, som smärtsam diabetesneuropati och postherpetisk neuralgi, har inte undersökts i kliniska studier under längre behandlingsperioder än 5 månader. Om en patient behöver behandling av perifer neuropatisk smärta under längre tid än 5 månader, ska behandlande läkare bedöma patientens kliniska status och avgöra behovet av tilläggsbehandling.

Anvisningar för alla indikationer

Hos patienter med nedsatt allmäntillstånd, t.ex. låg kroppsvikt, efter organtransplantation osv., bör dosen titreras långsammare, antingen genom mindre dosökningar eller genom längre intervall mellan dosökningarna.

Äldre (över 65 år)

För äldre patienter kan dosen behöva justeras på grund av att njurfunktionen avtar med åldern (se tabell 2). Somnolens, perifert ödem och asteni kan vara vanligare hos äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion

Dosjustering enligt tabell 2 rekommenderas hos patienter med nedsatt njurfunktion och/eller som står på hemodialys. Gabapentin 100 mg kapslar kan användas för att följa dosrekommendationerna för patienter med njurinsufficiens.

Tabell 2	
DOSERING AV GABAPENTIN HOS VUXNA PÅ BASIS AV NJURFUNKTION	
Kreatininclearance (ml/min)	Total dagdos[a] (mg/dag)
≥80	900-3600
50-79	600-1800
30-49	300-900
15-29	150[b]-600
<15[c]	150[b]-300

[a] Den totala dagsdosen ska fördelas på tre dostillfällen. Dossänkning görs för patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 79 ml/min).

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

[c] För patienter med kreatininclearance <15 ml/min bör dagsdosen sänkas i proportion till kreatininclearance (t.ex. bör patienter med kreatininclearance på 7,5 ml/min få en halv dagsdos jämfört med dem med kreatininclearance på 15 ml/min).

Hemodialyspatienter

För anuriska dialyspatienter som aldrig har fått gabapentin rekommenderas en laddningsdos på 300 till 400 mg, därefter 200 till 300 mg gabapentin efter varje 4-timmars dialysbehandling. På dialysfria dagar ska ingen behandling med gabapentin ges.

För dialyspatienter med nedsatt njurfunktion ska underhållsdosen av gabapentin baseras på dosrekommendationerna i tabell 2. Utöver underhållsdosen rekommenderas en extra dos om 200 till 300 mg efter varje 4-timmars hemodialysbehandling.

Administreringssätt

För oral användning.

Gabapentin kan ges med eller utan föda och kapslarna ska sväljas hela med tillräcklig mängd vätska (t.ex. ett glas vatten).

Varningar och försiktighet

Allvarliga kutana biverkningar (SCAR)
Allvarliga kutana biverkningar (SCAR), inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och läkemedelsutlöst utslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), som kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats i samband med gabapentinbehandling. Vid tidpunkten för förskrivning ska patienterna informeras om tecknen och symtomen, och övervakas noggrant med avseende på hudreaktioner. Om tecken och symtom som tyder på sådana reaktioner uppträder ska gabapentin sättas ut omedelbart och en alternativ behandling övervägas (efter behov).

Om patienten har utvecklat en allvarlig reaktion såsom SJS, TEN eller DRESS vid användning av gabapentin får behandling med gabapentin aldrig återupptas hos denna patient.

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. Fall av suicidtankar och självmordsbeteende har iakttagits hos patienter som behandlats med gabapentin efter marknadsintroduktion (se avsnitt Biverkningar).
Patienter (och deras vårdgivare) bör rådas till att uppsöka medicinsk rådgivning om tecken på suicidtankar och självmordsbeteende uppstår. Patienter ska övervakas för tecken på suicidtankar och självmordsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Utsättande av behandling med gabapentin ska övervägas vid tecken på suicidtankar och självmordsbeteende.

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

Krampanfall
Även om det inte finns några belägg för rebound-anfall i samband med gabapentin, kan abrupt utsättande av kramplösande medel hos epileptiska patienter utlösa status epilepticus (se avsnitt Dosering).

Liksom med andra antiepileptiska läkemedel kan vissa patienter uppleva att anfallsfrekvensen ökar eller att nya typer av anfall uppträder under behandling med gabapentin.

Liksom med andra antiepileptiska läkemedel kan det vid behandling av behandlingsresistenta patienter som står på fler än ett epilepsiläkemedel visa sig vara mindre framgångsrikt att försöka sätta ut samtidiga antiepileptika för att uppnå monoterapi med gabapentin.

Gabapentin anses inte vara effektivt mot primära generaliserade anfall, som absenser, och kan förvärra sådana anfall hos vissa patienter. Gabapentin ska därför användas med försiktighet hos patienter med blandade anfall som inkluderar absenser.

Behandling med gabapentin har associerats med yrsel och somnolens, vilket kan öka förekomsten av olycksfall (fallolyckor). Det finns även rapporter efter marknadsintroduktion om förvirring, medvetandeförlust och psykisk störning. Därför bör patienter rådas att vara försiktiga tills de känner till de potentiella effekterna av läkemedlet.

Samtidig användning med opioider och andra CNS-depressiva läkemedel
Patienter som behöver samtidig behandling med CNS-depressiva läkemedel (CNS – centrala nervsystemet), inklusive opioider, ska monitoreras noggrant avseende tecken på depression av 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 Interaktioner).

Försiktighet bör iakttas vid förskrivning av gabapentin samtidigt med opioider på grund av risken för CNS -depression. I en populationsbaserad, observationell kapslad fall-kontrollstudie av opioidanvändare associerades samtidig förskrivning av opioider och gabapentin med en förhöjd risk för opioidrelaterad död jämfört med förskrivning av enbart opioider (justerad oddskvot [aOR], 1,49 [95 % KI, 1,18 till 1,88, p<0,001]).

Andningsdepression
Gabapentin har förknippats med svår andningsdepression. Patienter med nedsatt andningsfunktion, luftvägssjukdom eller neurologisk sjukdom, nedsatt njurfunktion, samtidig användning av CNS-depressiva medel och äldre personer skulle kunna löpa högre risk för att få denna allvarliga biverkning. Dosjustering kan eventuellt behövas hos dessa patienter.

Äldre (över 65 år)
Det har inte gjorts några systematiska studier av gabapentin på patienter i åldersgruppen 65 år och äldre. I en dubbelblind studie på patienter med neuropatisk smärta uppträdde somnolens, perifert ödem och asteni med något högre frekvens bland 65-åriga och äldre patienter än hos yngre patienter. Bortsett från dessa rön, tyder kliniska undersökningar av denna åldersgrupp inte på att biverkningsprofilen skiljer sig från den som observerats hos yngre patienter.

Pediatrisk population
Det har inte gjorts tillräckliga studier av hur långvarig (över 36 veckor) behandling med gabapentin påverkar inlärning, intelligens och utveckling hos barn och ungdomar. Fördelarna med långvarig behandling måste därför vägas mot de potentiella riskerna med sådan behandling.

Felaktig användning, risk för missbruk och beroende
Gabapentin kan orsaka läkemedelsberoende, vilket kan förekomma vid terapeutiska doser. Fall av missbruk och felaktig användning har rapporterats. Patienter med tidigare missbruksproblem kan löpa högre risk för felaktig användning, missbruk och beroende av gabapentin, och gabapentin bör därför användas med försiktighet till sådana patienter. Innan gabapentin förskrivs ska patientens risk för felaktig användning, missbruk och beroende utvärderas noga.
Patienter som behandlas med gabapentin ska övervakas för symtom på felaktig användning, missbruk eller beroende av gabapentin, t.ex. utveckling av tolerans, dosökningar och läkemedelsuppsökande beteende.

Utsättningssymtom

Efter utsättning av gabapentin vid korttids- och långtidsbehandling har utsättningssymtom observerats. Utsättningssymtom kan uppstå kort efter utsättningen, vanligtvis inom 48 timmar. De vanligaste rapporterade symtomen är ångest, sömnsvårigheter, illamående, smärta, svettningar, tremor, huvudvärk, depression, onormal känsla, yrsel och sjukdomskänsla. Förekomsten av utsättningssymtom efter avslutad gabapentinbehandling kan tyda på läkemedelsberoende (se avsnitt Biverkningar). Patienten ska informeras om detta vid behandlingens början. Om gabapentin ska sättas ut rekommenderas att det görs gradvis under minst 1 vecka, oberoende av indikation (se avsnitt Dosering).

Laboratorieundersökningar
Falskt positiva resultat kan erhållas vid sticktest för semikvantitativ bestämning av totalt protein i urinen. Sådana positiva resultat bör därför bekräftas med metoder som bygger på en annan analysprincip, t.ex. Biuret-metoden, turbidimetri eller färgbindning, eller också bör dessa alternativa metoder användas från början.

Hjälpämnen

Laktos
Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Interaktioner

Det finns spontana och litteraturbaserade fallrapporter om andningsdepression, sedering och dödsfall associerat med gabapentin när det administreras samtidigt med CNS-depressiva läkemedel, inklusive opioid er. I några av dessa rapporter ansåg författarna kombinationen av gabapentin och opioider vara ett uttalat problem hos sköra patienter, hos äldre, hos patienter med allvarlig underliggande luftvägssjukdom, hos patienter med polyfarmaci, samt hos personer med substansmissbruk.

I en studie på friska frivilliga (N=12) ökade genomsnittlig AUC för gabapentin med 44 % när en 60 mg morfinkapsel med kontrollerad frisättning gavs 2 timmar före en 600 mg gabapentinkapsel jämfört med när gabapentin gavs utan morfin. Patienter som behöver samtidig behandling med opioider ska därför observeras noga med avseende på tecken på CNS-depression, som somnolens, sedering och andningsdepression, och dosen av gabapentin eller opioid bör sänkas i enlighet därmed.

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

Farmakokinetiken för gabapentin vid steady-state är likartad för friska försökspersoner och patienter med epilepsi som behandlas med detta läkemedel.

Samtidig administrering av gabapentin och p-piller som innehåller noretindron och/eller etinylöstradiol påverkar inte farmakokinetiken vid steady-state för någotdera läkemedlet.

Samtidig administrering av gabapentin och antacida som innehåller aluminium och magnesium minskar gabapentins biotillgänglighet med upp till 24 %. Det rekommenderas att gabapentin tas tidigast 2 timmar efter administrering av antacida.

Utsöndringen av gabapentin via njurarna påverkas inte av probenecid.

Den lilla minskning av utsöndringen av gabapentin via njurarna som observeras vid samtidig administrering med cimetidin förväntas inte vara av klinisk betydelse.

Graviditet

Graviditet

Risker relaterade till epilepsi och antiepileptika i allmänhet
Risken för medfödda missbildningar ökar med faktor 2–3 hos barn till mödrar som behandlas med ett antiepileptiskt läkemedel. De oftast rapporterade missbildningarna är läppspalt, kardiovaskulära missbildningar och neuralrörsdefekter. Behandling med flera antiepileptika kan vara förenad med en högre risk för medfödda missbildningar än monoterapi och det är därför viktigt att monoterapi används närhelst det är möjligt. Kvinnor som vill bli gravida eller som är fertila bör erbjudas specialistrådgivning, och behovet av antiepileptisk behandling bör ses över när en kvinna planerar en graviditet. Behandlingen med antiepileptika får inte avbrytas plötsligt eftersom detta kan leda till genombrottsanfall med allvarliga konsekvenser för både modern och barnet. Försenad utveckling har i sällsynta fall observerats hos barn till mödrar med epilepsi. Det går inte att avgöra om den försenade utvecklingen beror på genetiska eller sociala faktorer, på moderns epilepsi eller på behandlingen med antiepileptika.

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 under graviditet om inte den potentiella nyttan för modern väger klart tyngre än den potentiella risken för fostret.

Det går inte att dra någon definitiv slutsats om huruvida gabapentin är kausalt förenat med en ökad risk för medfödda missbildningar när det tas under graviditet eller om den ökade risken har samband med epilepsin i sig eller med andra, samtidiga antiepileptiska läkemedel.

Neonatalt abstinenssyndrom har rapporterats hos nyfödda som har exponerats för gabapentin *in utero*. Exponering för både gabapentin och opioider under graviditeten kan öka risken för neonatalt abstinenssyndrom. Nyfödda ska övervakas noggrant.

Amning

Gabapentin utsöndras i bröstmjölk. Eftersom effekten på det ammade barnet är okänd, ska försiktighet iakttas när gabapentin ges till en ammande kvinna. Gabapentin ska användas av ammande kvinnor endast om fördelarna väger klart tyngre än riskerna.

Fertilitet

Inga effekter på fertiliteten har observerats i djurstudier (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Trafik

Gabapentin har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Gabapentins effekter på det centrala nervsystemet kan medföra dåsighet, yrsel och andra närbesläktade symtom. Även om de endast är lindriga eller måttliga, kan dessa biverkningar vara potentiellt farliga för patienter som kör bil eller handhar maskiner. Detta gäller i synnerhet i början av behandlingen och efter dosökningar.

Biverkningar

De biverkningar som iakttagits under kliniska studier på patienter med epilepsi (tilläggsbehandling och monoterapi) och neuropatisk smärta, framgår av nedanstående gemensamma förteckning som är indelad i klass och frekvensgrupp (mycket vanliga (≥ 1/10), vanliga (≥1/100, <1/10), mindre vanliga (≥1/1000, <1/100), sällsynta (≥1/10000; <1/1000) och mycket sällsynta (<1/10000)). I de fall en biverkning har uppvisat olika frekvens i kliniska studier, har den tilldelats den högst rapporterade frekvensen.

Ytterligare reaktioner som har rapporterats efter godkännandet för försäljning anges i kursiv stil i nedanstående förteckning i frekvensgruppen Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna med avtagande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Biverkning
Infektioner och infestationer	
Mycket vanliga:	virusinfektioner
Vanliga:	lunginflammation, luftvägsinfektion, urinvägsinfektion, infektion, otitis media
Blodet och lymfsystemet	
Vanliga:	leukocytopeni
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 (oftast sett hos patienter med diabetes)
Sällsynta:	hypoglykemi (oftast sett hos patienter med diabetes)
Ingen känd frekvens:	*hyponatremi*
Psykiska störningar	
Vanliga:	fientlighet, förvirring och emotionell labilitet, depression, oro, nervositet, onormala tankar
Mindre vanliga:	agitation
Ingen känd frekvens:	*suicidtankar, hallucinationer, läkemedelsberoende*
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga:	somnolens, yrsel, ataxi
Vanliga:	kramper, hyperkinesi, dysartri, amnesi, tremor, insomni, huvudvärk, förnimmelser som t.ex. paresthesi, hypestesi, onormal koordinationsförmåga, nystagmus, ökade/minskade eller frånvaro av reflexer
Mindre vanliga:	psykisk störning, hypokinesi

Organsystem	Biverkning
Sällsynta:	förlust av medvetandet
Ingen känd frekvens:	*andra rörelserubbningar (t.ex. koreoatetos, dyskinesi , dystoni)*
Ögon	
Vanliga:	synrubbningar som amblyopi, diplopi
Öron och balansorgan	
Vanliga:	svindel
Ingen känd frekvens:	*tinnitus*
Hjärtat	
Mindre vanliga:	hjärtklappning
Blodkärl	
Vanliga:	hypertension, vasodilatation
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	
Vanliga:	dyspné, bronkit, faryngit, hosta, rinit
Sällsynta:	andningsdepression
Magtarmkanalen	
Vanliga:	kräkningar, illamående, dentala avvikelser, gingivit, diarré, buksmärta, dyspepsi, förstoppning, hals- eller muntorrhet, 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 trauma), utslag, pruritus, akn e
Ingen känd frekvens:	*Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, angioödem, erythema 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:	*rabdomylys, myoklonus*
Njurar och urinvägar	
Ingen känd frekvens:	*akut njursvikt, inkontinens*
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Vanliga:	impotens
Ingen känd frekvens:	*brösthypertrofi, gynekomasti, sexuell dysfunktion (in klusive förändrad libido, ejakulationsrubbningar och anorgasmi)*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga:	utmattning, feber

Organsystem	Biverkning
Vanliga:	perifert ödem, gångrubbning, asteni, smärta, sjukdomskänsla, influensasymtom
Mindre vanliga:	generaliserat ödem
Ingen känd frekvens:	*utsättningsreaktioner*, bröstsmärta. Plötsliga, oförklarliga dödsfall har rapporterats, där eventuellt orsakssamband med gabapentinbehandling inte har fastställts.*
Undersökningar	
Vanliga:	minskat antal vita blodkroppar, viktuppgång
Mindre vanliga:	förhöjda levervärden, SGOT (ASAT), SGPT (ALAT) och bilirubin
Ingen känd frekvens:	*förhöjt blodkreatinfosfokinas*
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	
Vanliga:	olycksfall, skrubbsår, frakturer
Mindre vanliga:	fallolyckor

*Efter utsättning av gabapentin vid korttids- eller långtidsbehandling har utsättningssymtom observerats. Utsättningssymtom kan uppstå kort efter utsättningen, vanligtvis inom 48 timmar. De vanligaste rapporterade symtomen är ångest, sömnsvårigheter, illamående, smärta, svettningar, tremor, huvudvärk, depression, onormal känsla, yrsel och sjukdomskänsla. (se avsnitt Varningar och försiktighet). Förekomsten av utsättningssymtom efter avslutad gabapentinbehandling kan tyda på läkemedelsberoende. Patienten bör informeras om detta vid behandlingens början. Om gabapentin ska sättas ut rekommenderas att det görs gradvis under minst 1 vecka, oberoende av indikation (se avsnitt Dosering).
Vid behandling med gabapentin har fall av akut pankreatit rapporterats. Orsakssambandet med gabapentin är oklart (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Hos patienter som står på 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. Därutöver rapporterades aggressivt beteende och hyperkinesier som vanliga biverkningar i kliniska studier på barn.

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

Gabapentindoser upp till 49 g har inte inneburit akut, livshotande intoxikation. Symtom vid överdosering omfattade yrsel, dubbelseende, sluddrigt tal, dåsighet, medvetandeförlust, letargi och lätt diarré. Alla patienter återhämtade sig helt efter symtomatisk behandling. Minskad absorption av gabapentin vid högre doser kan begränsa upptaget i samband med överdosering och därmed minimera överdosens toxicitet.

Överdosering av gabapentin, särskilt i kombination med andra CNS-deprimerande läkemedel, kan leda till koma.

Även om tidigare erfarenhet visar att gabapentin kan avlägsnas med hemodialys, är detta vanligen inte nödvändigt. Emellertid kan hemodialys vara indicerat hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

Oral letal dos av gabapentin fastställdes inte hos mus och råtta som fick doser upp till 8000 mg/kg. Tecken på akut toxicitet hos djur var 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 till vare sig GABAA- eller GABAB-receptorer och påverkar inte metabolismen av GABA. Det binder inte till receptorer för andra neurotransmittorer 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 relaterad till gabapentins antiepileptiska effekt hos djur. Screening med en bred panel tyder inte på några andra mål för läkemedlet än α2δ.

Evidens från flera prekliniska modeller visar att gabapentins farmakologiska aktivitet kan medieras via bindning till α2δ genom en minskning av frisättningen av excitatoriska neurotransmittorer i områden av 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 ske i ryggmärgen liksom i högre hjärncentran genom interaktioner med nedåtstigande smärthämmande banor. Betydelsen av dessa prekliniska egenskaper för den kliniska verkan hos människan är okänd.

Klinisk effekt och säkerhet

En klinisk studie av tilläggsbehandling hos barn 3 till 12 år med partiella anfall visade en numerisk men inte statistiskt signifikant skillnad i responderfrekvensen (≥ 50 % förbättring) till fördel för gabapentin jämfört med placebo. Ytterligare post-hoc-analyser av svarsfrekvens per åldersgrupp visade inte någon statistisk signifikant effekt av ålder, varken 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) per 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 definierades som alla patienter som hade randomiserats till studieläkemedlet och som hade utvärderingsbara anfallsdagböcker under 28 dagar både vid baseline och under den dubbelblinda fasen.

Farmakokinetik

Absorption

Efter oral administrering uppnås maximal plasmakoncentration av gabapentin inom 2–3 timmar. Gabapentins biotillgänglighet (fraktion av absorberad dos) tenderar att minska med ökad dos. Den absoluta biotillgängligheten för en 300 mg kapsel är cirka 60 %. Samtidigt födointag, däribland fettrik mat, har ingen kliniskt signifikant påverkan på gabapentins farmakokinetik.

Gabapentins farmakokinetik påverkas inte av upprepad administrering. Trots att plasmakoncentrationen av gabapentin vanligen låg mellan 2 µg/ml och 20 µg/ml i kliniska studier, var dessa koncentrationer inte prediktiva för säkerhet och effekt. Parametrar över farmakokinetiken visas i tabell 3.

Tabell 3
Sammanfattning av genomsnittsvärden för farmakokinetiska parametrar (% CV, variationskoefficient) för gabapentin vid steady-state efter administrering var 8:e timme

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)
$T_{1/2}$ (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)
A_e% (%)	NA	NA	47,2	(25)	34,4	(37)

C_{max} = Maximal plasmakoncentration vid steady-state; T_{max} = Tid för C_{max}; $T_{1/2}$ = Halveringstid i eliminationsfasen; $AUC_{(0-8)}$ = Ytan under plasmakoncentration/tid-kurvan vid steady-state från 0-8 timmar efter administrering; A_e% = Andel av dosen som utsöndras oförändrad i urin från 0-8 timmar efter administrering; NA = Ej tillgängligt (Not Available)

Distribution

Gabapentin binds inte till plasmaproteiner och har en distributionsvolym på 57,7 liter. Hos patienter med epilepsi är koncentrationen av gabapentin i cerebrospinalvätskan cirka 20 % av motsvarande dalvärdeskoncentration i plasma vid steady-state. Gabapentin återfinns i bröstmjölken hos ammande kvinnor.

Metabolism

Inget tyder på att gabapentin metaboliseras hos människa. Gabapentin inducerar inte hepatiska MFO (”mixed function oxidases”) som ansvarar för läkemedelsmetabolism.

Eliminering

Gabapentin utsöndras endast via njurarna i oförändrad form. Halveringstiden för gabapentin i eliminationsfasen är inte dosberoende och är i genomsnitt 5 till 7 timmar.

Plasmaclearance av gabapentin är nedsatt hos äldre patienter och hos patienter med nedsatt njurfunktion. Gabapentins utsöndringshastighet, plasmaclearance och njurclearance är direkt proportionella mot kreatininclearance.
Gabapentin avlägsnas från plasma via hemodialys. Dosjustering rekommenderas hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion eller som står på hemodialys (se Dosering).
Gabapentins farmakokinetik hos barn bestämdes hos 50 friska försökspersoner i åldrarna 1 månad till 12 år. I allmänhet liknar plasmakoncentrationen av gabapentin hos barn över 5 år den som ses hos vuxna vid dos er som baseras på mg/kg.

I en farmakokinetisk studie av 24 friska, pediatriska individer i åldrarna 1 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 för barn över 5 års ålder.

Linjäritet/icke-linjäritet

Gabapentins biotillgänglighet (fraktion av absorberad dos) minskar med ökande dos, vilket visar på en icke-linjär farmakokinetik för de parametrar som inkluderar biotillgänglighet (F), t.ex. A*e* %, CL/F, V_d/F. Eliminationsfarmakokinetiken (farmakokinetiska parametrar som inte inkluderar F, t.ex. CL_r och $T_{1/2}$), beskrivs bäst som linjär farmakokinetik. Plasmakoncentrationen av gabapentin vid steady-state kan förutsägas av data från en enkeldos.

Prekliniska uppgifter

Karcinogenes

Gabapentin gavs under två år i fodret till mus i doserna 200 mg, 600 mg och 2000 mg/kg/ dag samt till råtta i doserna 250 mg, 1000 mg och 2000 mg/kg/dag. En statistiskt signifikant ökning av antalet fall av acinärcellstumörer i pankreas observerades endast hos hanråtta efter de högsta doserna. Den maximala plasmakoncentrationen av läkemedlet i råtta vid doser på 2000 mg/kg/dag är 10 gånger högre än plasmakoncentrationen hos människa som fått 3600 mg/dag. Acinärcellstumörerna i pankreas hos hanråtta är av låggradig malignitet. De påverkade inte överlevnaden, metastaserade inte och spreds inte till omgivande vävnader, utan liknade dem som sågs hos kontrollerna. Vilken betydelse dessa acinärcellstumörer i pankreas hos hanråtta har för den karcinogena risken för människa är inte klarlagd.

Mutagenes

Gabapentin har inte visat någon gentoxisk potential. Det var inte mutagent *in vitro* i standardstudier med bakterieceller eller däggdjursceller. Gabapentin orsakade inte strukturella kromosomavvikelser hos däggdjursceller *in vitro* eller *in vivo*, och orsakade inte mikrokärnbildning i benmärgen hos hamster.

Effekt på fertilitet

Inga ogynnsamma effekter på fertilitet eller reproduktion observerades hos råtta vid doser upp till 2000 mg/kg (cirka 5 gånger högre än den maximala dagliga dosen till människa, baserat på mg/m^2 kroppsyta).

Teratogenes

Gabapentin ökade inte antalet missbildningar, jämfört med kontroller, hos avkomman till mus, råtta eller kanin vid doser upp till 50, 30 respektive 25 gånger högre än dygnsdosen på 3600 mg till människa (4, 5 respektive 8 gånger dygnsdosen till människa, baserat på mg/m^2).

Gabapentin orsakade fördröjd benbildning i skalle, ryggraden och i främre och bakre extremiteterna hos gnagare, vilket tyder på hämmad fostertillväxt. Dessa effekter uppträdde när dräktiga möss fick orala doser om 1000 mg eller 3000 mg/kg/dag under organogenesen och hos råttor som fick 2000 mg/kg före och

under parning och under hela dräktigheten. Dessa doser är cirka 1 till 5 gånger högre än dosen 3600 mg till människa, baserat på mg/m^2.

Ingen påverkan har observerats hos dräktiga möss som fick 500 mg/kg/dag (cirka halva dygnsdosen jämfört med människa, baserat på m^2).

Ökad förekomst av hydrouretär och/eller hydronefros har iakttagits hos råttor som fått 2000 mg/kg/dag i en studie av fertilitet och allmän reproduktion, 1500 mg/kg/dag i en teratologisk studie samt 500 mg, 1000 mg och 2000 mg/kg/dag i en perinatal och postnatal studie. Betydelsen av dessa fynd är inte känd, men de har associerats med fördröjd utveckling. Dessa doser är också cirka 1–5 gånger högre än dosen 3600 mg till människa, baserat på mg/m^2.

I en teratologisk studie på kanin sågs ökad förekomst av postimplantationsförlust hos dräktiga kaniner som gavs 60 mg, 300 mg och 1500 mg/kg/dag vid organogenes. Dessa doser var cirka 0,3 till 8 gånger högre än dygnsdosen 3600 mg till människa, baserat på mg/m^2.
Säkerhetsmarginalerna är otillräckliga för att kunna utesluta risken för dessa effekter hos människa.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje 100 mg hård kapsel innehåller 100 mg gabapentin.
Varje 300 mg hård kapsel innehåller 300 mg gabapentin.
Varje 400 mg hård kapsel innehåller 400 mg gabapentin.

Hjälpämnen med känd effekt:
Varje 100 mg hård kapsel innehåller 22,5 mg laktos.
Varje 300 mg hård kapsel innehåller 67,5 mg laktos.
Varje 400 mg hård kapsel innehåller 90,0 mg laktos.

Förteckning över hjälpämnen

Gabapentin 100 mg hårda kapslar:
Kapselns innehåll:
laktos
majsstärkelse
talk
Skal:
gelatin
titandioxid (E171)

Gabapentin 300 mg hårda kapslar:
Kapselns innehåll:
laktos
majsstärkelse
talk
Skal:
gelatin
gul järnoxid (E172)
titandioxid (E171)

Gabapentin 400 mg hårda kapslar:

Kapselns innehåll:
laktos
majsstärkelse
talk
Skal:
gelatin
gul järnoxid (E172)
röd järnoxid (E172)
titandioxid (E171)

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet:
PVC/Aluminiumblister: 2 år
HDPE-burk: 3 år

Hållbarhet i öppnad HDPE-burk: 12 veckor.

Förvaras vid högst 25ºC.
HDPE-burk: Tillslut förpackningen väl.
PVC/Aluminiumblister: Förvaras i originalförpackningen.

Förpackningsinformation

Kapsel, hård 100 mg Tvådelad hård gelatinkapsel med vit, ogenomskinlig över- och underdel, storlek 3, innehållande vitt pulver
100 styck burk, 117:81, F
20 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
Kapsel, hård 300 mg Tvådelad hård gelatinkapsel med gul, ogenomskinlig över- och underdel, storlek 1, innehållande vitt pulver
50 styck burk, 154:44, F
100 styck burk, 255:51, F
20 x 1 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
Kapsel, hård 400 mg Tvådelad hård gelatinkapsel med orange, ogenomskinlig över- och underdel, storlek 0, innehållande vitt pulver
100 styck burk, 325:74, F