

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gabapentin Nycomed 100 mg, 300 mg ja 400 mg -kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 100, 300 tai 400 mg gabapentiiniä.

Apuaineet, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

Gabapentin Nycomed 100 mg -kapselit ovat valkoisia ja niissä ei ole merkintöjä.

Gabapentin Nycomed 300 mg -kapselit ovat keltaisia ja niissä ei ole merkintöjä.

Gabapentin Nycomed 400 mg -kapselit ovat oransseja ja niissä ei ole merkintöjä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Paikallisalkuisen epilepsian, johon voi liittyä toissijaisesti yleistäviä kohtauksia, lisähoito silloin, kun tavanomaisen hoidon teho ei ole riittävä.

Kivuliaan diabeettisen neuropatian ja postherpeettisen neuralgian hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoitava lääkäri määrää annoksen yksilöllisesti siedettävyyden ja tehon perusteella.

Yksilöllistä annostusta varten käytettävissä ovat 100 mg:n, 300 mg:n ja 400 mg:n vahvuudet.

Epilepsia

Vaikuttava gabapentiiniannos on 900–3600 mg vuorokaudessa.

Aikuiset ja nuoret

Hoito aloitetaan 300 mg:n kapseleilla. Titraus tehokkaaseen annokseen voidaan tehdä nopeasti ja sopiva annos voidaan saavuttaa muutaman vuorokauden kuluessa antamalla ensimmäisenä vuorokautena 300 mg kerran vuorokaudessa, toisena vuorokautena 300 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ja kolmantena vuorokautena 300 mg kolme kertaa vuorokaudessa seuraavasti:

	aamuannos	päiväannos	ilta-annos
1. vuorokausi (300 mg gabapentiiniä/vrk)	-	-	Yksi 300 mg:n kapseli
2. vuorokausi (600 mg gabapentiiniä/vrk)	Yksi 300 mg:n kapseli	-	Yksi 300 mg:n kapseli
3. vuorokausi (900 mg gabapentiiniä/vrk)	Yksi 300 mg:n kapseli	Yksi 300 mg:n kapseli	Yksi 300 mg:n kapseli

Vaihtoehtoiseksi aloitusannokseksi suositellaan 300 mg gabapentiiniä kolme kertaa vuorokaudessa (vastaa 900 mg gabapentiiniä/vrk).

Tämän jälkeen vuorokausiannosta voidaan suurentaa 1200 mg:aan, kolmeen antokertaan jaettuna. Tarvittaessa titraamista voidaan edelleen jatkaa 300 mg:n annoksilla aina enimmäisannokseen 3600 mg/vrk asti. Vuorokausiannos jaetaan kolmeen antokertaan.

Kun käytetään suuria annoksia tai jos annosta suurennetaan nopeasti, lisääntyy titrausvaiheen aikaisen huimauksen riski. Gabapentiinin pitoisuuksia plasmassa ei tarvitse seurata optimaalisen annoksen määrittämiseksi.

Uusien kohtausten välttämiseksi ilta-annoksen ja seuraavan aamun annoksen välinen aika saa olla korkeintaan 12 tuntia.

Lapset (alle 12-vuotiaat)

Gabapentiinin tehosta ja turvallisuudesta alle 12-vuotiaiden lasten lääkityksessä ei ole riittävästi kokemusta.

Kivulias diabeettinen neuropatia ja postherpeettinen neuralgia

Yleensä teho saavutetaan 1800–2400 mg:n vuorokausiannoksella, mutta joissakin tapauksissa saattaa olla tarpeen suurentaa annosta enimmäisannokseen 3600 mg/vrk.

Aikuiset:

Hoito aloitetaan 300 mg:n kapseleilla. Tehokas annos saavutetaan muutamassa vuorokaudessa annosta suurentamalla. Ensimmäisenä vuorokautena 300 mg kerran vuorokaudessa, toisena vuorokautena 300 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ja kolmantena vuorokautena 300 mg kolme kertaa vuorokaudessa seuraavasti:

	aamuannos	päiväannos	ilta-annos
1. vuorokausi (300 mg gabapentiiniä/vrk)	-	-	Yksi 300 mg:n kapseli
2. vuorokausi (600 mg gabapentiiniä/vrk)	Yksi 300 mg:n kapseli	-	Yksi 300 mg:n kapseli
3. vuorokausi (900 mg gabapentiiniä/vrk)	Yksi 300 mg:n kapseli	Yksi 300 mg:n kapseli	Yksi 300 mg:n kapseli

Tämän jälkeen annosta voidaan suurentaa viikon aikana 1800 mg:aan vuorokaudessa, kolmeen antokertaan jaettuna. Seuraavan viikon aikana annosta voidaan tarvittaessa suurentaa 2400 mg:aan vuorokaudessa, kolmeen antokertaan jaettuna. Tarvittaessa annosta voidaan edelleen suurentaa 300 mg:n annoksilla, jaettuna kolmeen antokertaan vuorokaudessa, aina enimmäisannokseen 3600 mg/vrk.

Annoksen suurentaminen ylläpitoannokseen tulee tehdä hitaasti, jotta haittavaikutusten riski pienenee. Ilta-annoksen ja seuraavan aamun annoksen välinen aika saa olla korkeintaan 12 tuntia.

Gabapentiinin turvallisuutta ja tehoa tässä käyttöaiheessa ei ole dokumentoitu yli viisi kuukautta kestävässä hoidossa.

Kaikki käyttötarkoitukset

Iäkkäät ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat:

Munuaisten vajaatoimintaa sairastaville suositellaan pienempiä annoksia. Koska munuaisten toiminta usein heikkenee iän myötä, myös iäkkäiden potilaiden annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen (ks. kohta 5.2).

Seuraavia annoksia suositellaan:

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Vuorokausiannos ¹ (mg)
> 80	900–3600
50–79	600–1800
30–49	300–900
15–29	150 ² –600
10–15	150 ² –300

1) Vuorokausiannos jaetaan kolmeen antokertaan

2) 300 mg joka toinen päivä

Hemodialyysipotilaat:

Aloitusannos on 300–400 mg ja sen jälkeen annetaan 200–300 mg gabapentiiniä jokaisen neljä tuntia kestävästä hemodialyysihoidon jälkeen. Päivinä, jolloin dialyysihoidoa ei anneta, ei tule myöskään antaa Gabapentin Nycomed -valmistetta.

Suuren riskin potilaat:

Jos potilaalla on esimerkiksi heikko yleiskunto, alhainen paino, tai jos hänelle on tehty elinsiirto, annosta on suurennettava vähitellen käyttäen 100 mg:n Gabapentin Nycomed -kapseleita.

Hoidon kesto määräytyy kliinisen tarpeen mukaan. Epilepsian hoito on yleensä pitkäaikaista. Hoitava lääkäri päättää, korvaako potilas unohtamansa yksittäisen gabapentiiniannoksen (eli edellinen annos otettu yli 12 tuntia sitten) myöhemmin otettavalla lisäannoksella. Gabapentin Nycomed -valmiste otetaan nesteen kera suun kautta, ruoan kanssa tai ilman. Kapseleita ei saa pureskella.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys gabapentiinille tai jollekin valmisteeseen apuaineista (ks. kohta 6.1).
Akuutti pankreatiitti.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Gabapentiiniä ei yleensä pidetä tehokkaana poissaolokohtausten hoidossa ja joillakin potilailla se voi pahentaa näitä kohtauksia. Tämän vuoksi gabapentiiniä tulisi käyttää varoen jos potilaalla on sekamuotoisia kohtauksia, myös poissaolokohtauksia.

Gabapentiini pienentää kohtausten riskiä joillakin potilailla, joille hoito ei aiemmin ole tehonnut. Jos riittävää tehoa ei saavuteta, gabapentiinihoito tulee lopettaa vähitellen. Liian äkillinen hoidon lopettaminen saattaa aiheuttaa kohtausten lisääntymistä tai jopa status epilepticuksen. Annoksen pienentäminen, hoidon keskeyttäminen, toisen epilepsialääkkeen käyttöön ottaminen tai gabapentiinin korvaaminen toisella epilepsialääkkeellä on tehtävä asteittain vähintään viikon aikana.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien gabapentiiniannosta on pienennettävä (ks. kohta 4.2 ja kohta 5.2).

Gabapentiinin tehosta ja turvallisuudesta ei ole riittävästi kokemusta. Siksi gabapentiinin käyttöä ei suositella alle 12-vuotiaiden lasten epilepsian hoidossa eikä alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten kivuliaan diabeettisen neuropatian tai postherpeettisen neuralgian hoidossa (ks. kohta 4.2).

Gabapentiiniä ei ole systemaattisesti tutkittu yli 65-vuotiaiden potilaiden lääkityksessä. Kokemukset kliinisistä tutkimuksista eivät osoita, että haittavaikutuksissa olisi eroa yli 65-vuotiaiden ja nuorten potilaiden välillä.

Gabapentiinihoidon seurauksena on raportoitu hemorragista pankreatiittia. Tämän vuoksi gabapentiinihoito on keskeytettävä jos pankreatiitin oireita (jatkuvia vatsavaivoja, pahoinvointi, toistuva oksentelu) ilmaantuu. Jotta pankreatiitti havaittaisiin mahdollisimman varhaisessa vaiheessa, on perusteellisen kliinisen tutkimuksen lisäksi tehtävä asianmukaiset laboratoriotutkimukset.

Gabapentiinin käytöstä kroonista pankreatiittia sairastavilla potilailla ei ole riittävästi tietoa.

Varovaisuutta tulisi noudattaa hoidettaessa potilaita, joilla on ollut psykoottinen sairaus. Gabapentiinihoitoa aloitettaessa on raportoitu psykoottisia kohtauksia. Useimmilla näistä potilaista on ollut psykoottinen sairaus. Useimmissa tapauksissa psykoottiset kohtaukset hävisivät kun gabapentiinihoito keskeytettiin tai annosta pienennettiin.

Jos potilaalla on jokin seuraavista harvinaisista perinnöllisistä tiloista, tätä lääkettä ei tule käyttää: galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä täydellinen laktaasin puutos tai glukoosin ja galaktoosin imeytymishäiriö.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Gabapentiinin ja *antasidien* samanaikainen käyttö pienentää gabapentiinin biologista hyötyosuutta jopa 24 %. Tämän vuoksi Gabapentin Nycomed -kapselit tulee ottaa noin 2 tuntia antasidien ottamisen jälkeen.

Gabapentiinin ei ole todettu indusoivan sytokromi P450:n entsyymejä.

Gabapentiinillä ei ole todettu yhteisvaikutuksia fenytoiinin, valproiinihapon, karbamatsepiinin tai fenobarbitaalin kanssa.

Gabapentiinillä ei ole vaikutusta ehkäisyvalmisteisiin (noretisteroni ja/tai etinyyliestradioli).

Kun gabapentiiniä käytetään sellaisten epilepsialääkkeiden kanssa, joiden tiedetään heikentävän ehkäisytehoa, ehkäisytehon heikkeneminen on otettava huomioon.

Probenesidin käyttö ei muuta gabapentiinin erittymistä munuaisten kautta. Samanaikainen simetidiinin käyttö vähensi hieman gabapentiinin erittymistä munuaisten kautta, mutta tällä ei todennäköisesti ole kliinistä merkitystä.

Virtsan proteiinimääritykseen suositellaan tarkempaa sulfasalisyylihappo-saostusmenetelmää, koska gabapentiinin käyttö yhdessä muiden kouristuksia ehkäisevien lääkkeiden kanssa antoi väärän positiivisen tuloksen liuskatestissä.

Alkoholin ja huumaavien lääkkeiden käyttö voi pahentaa gabapentiinin keskushermosto-oireita, kuten uneliaisuutta ja ataksiaa.

Ruokailu ei vaikuta gabapentiinin farmakokinetiikkaan.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Raskauden aikaisen käytön turvallisuutta ei ole osoitettu, sillä gabapentiinin käytöstä raskausaikana on vain vähän kokemusta. Eläinkokeiden tulokset eivät viittaa siihen, että gabapentiinillä olisi teratogeenisiä vaikutuksia. Alkiotoksisia vaikutuksia on kuitenkin havaittu (ks. kohta 5.3).

Yleensä epilepsialääkkeiden käyttö raskauden aikana suurentaa lasten epämuodostumien riskiä 2–3-kertaisesti verrattuna lapsiin, joiden äideillä ei ole epilepsiaa. Yleisimmin raportoidut epämuodostumat ovat keskushermoston, sydämen ja luuston epämuodostumia sekä virtsateiden ja suun ja kasvojen alueen kehitysvirheitä (huuli-suulakihalkio). Lapsilla voi esiintyä henkistä jälkeenjääneisyyttä tai viivästynyttä henkistä ja motorista kehitystä.

Kohtausten estohoidon heikkeneminen tai keskeytyminen voi aiheuttaa huomattavan riskin sekä äidille että syntymättömälle lapselle ja tämä riski voi olla vakavampi kuin epämuodostumien riski.

Yleensä alkion/sikiön vahingoittumisriski on pienin käytettäessä monoterapiaa tai pienintä mahdollista annosta ja silloin, kun foolihappoa käytetään ennen raskautta ja sen aikana. Yhteiskäytöstä muiden epilepsialääkkeiden kanssa aiheutuvat riskit tulee ottaa huomioon. Gabapentiiniä tulee käyttää raskauden aikana ainoastaan silloin kun hyödyn arvioidaan olevan mahdollista haittaa suurempi.

Imetys

Gabapentiini erittyy rintamaitoon, keskimääräinen maito–plasma-suhde on 0,73. Lapsen saama annos on laskujen mukaan 1,2 mg/kg/vrk. Vaikutusta imeväisiin ei tunneta ja on mahdollista, että lääke vaikuttaa heihin. Tämän vuoksi gabapentiiniä ei tulisi käyttää imetyksen aikana. On arvioitava, kuinka tärkeää lääkitys on äidille ja päätettävä sen perusteella, keskeytetäänkö imetys vai lääkkeen käyttö.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Gabapentiini voi haitata autolla ajoa tai koneiden käyttämistä. Se vaikuttaa keskushermostoon ja voi aiheuttaa raukeutta, uneliaisuutta, huimausta tai muita vastaavanlaisia oireita, jotka voivat olla vaaraksi autoa ajettaessa tai koneita käytettäessä. Tämä on otettava huomioon erityisesti hoitoa aloitettaessa tai lääkeannosta suurennettaessa.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset ovat yleensä lieviä tai kohtalaisia. Yleisimpiä haittavaikutuksia ovat keskushermoston häiriöt, alentunut vireystila, keskittymiskyvyn heikkeneminen, raukeus, uupumus, ataksia, huimaus, päänsärky, pahoinvointi, oksentelu, painonnousu, hermostuneisuus, unettomuus, nystagmus, parestesiat ja ruokahaluttomuus. Kun gabapentiiniä on käytetty yhdessä muiden epilepsialääkkeiden kanssa, haittavaikutuksia on raportoitu noin 50 %:lla potilaista.

Yleiset: (> 1/100 ja < 1/10)
Melko harvinaiset: (> 1/1000 ja < 1/100)
Harvinaiset: (> 1/10 000 ja < 1/1000)

	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset
<i>Veri ja imukudos</i>	leukopenia	verensokerin vaihtelut	trombosytopenia, diabeetikoilla verensokerin vaihtelut
<i>Psyykkiset haitat</i>	hermostuneisuus, alakuloisuus, desorientaatio, sekavuus ja tunteiden epävakaus, ahdistuneisuus. Lisäksi kliinisissä tutkimuksissa alle 12-vuotiailla raportoitiin aggressiivista käyttäytymistä ja hyperkinesiaa.	masennus, psykoosit/hallusinaatiot, vihamielisyys	
<i>Hermosto</i>	ataksia, nystagmus, vapina, muistinmenetys, tuntohäiriöt kuten parestesiat, lihasnykäykset, voimistuneet, vaimentuneet tai puuttuvat refleksit, alentunut vireys, keskittymiskyvyn heikkeneminen, ajatuskatkot, puhehäiriöt, muistin huononeminen, dysartria,	sekavuus, heikentynyt tunto	liikehäiriöt (esim. koreoatetoosi, dyskinesia, dystonia)

	epänormaali kävely		
<i>Silmät</i>	näköhäiriöt kuten heikkonäköisyys, kaksoiskuvat, näön heikentyminen		
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>			korvien soiminen
<i>Sydän</i>	vasodilataatio, hypertensio		sydämentykytys
<i>Hengityselimet, rintakehä- ja välikarsina</i>	nuha, faryngiitti, yskä	hengenahdistus	ylähengitysteiden infektiot
<i>Ruuansulatuselimistö</i>	oksentelu, pahoinvointi, ripuli, suun kuivuminen, dyspepsia, ummetus, vatsakipu, hampaiden poikkeavuudet, ientulehdus, huonovointisuus	ilmavaivat	
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	kutina, purppura, ihottuma		nokkosihottuma, kaljuuntuminen, angioedeema
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	nivelkivut, lihaskivut, alaselän kivut, luunmurtumat		
<i>Munuaiset ja virtsatie</i>	pidätyskyvyttömyys, virtsatieinfektiot		akuutti munuaisten vajaatoiminta
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	impotenssi		
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	uneliaisuus, väsymys, unisuus, raukeus, uupumus, huimaus, päänsärky, unettomuus, painonnousu, ruokahaluttomuus, perifeerinen turvotus tai koko vartalon turvotus, heikkous, lisääntynyt ruokahalu	tapaturma, huimaus	vieroitusreaktiot (kipu, hioitava rintakehän kipu)

Gabapentiinihoidon aikana allergisia reaktioita (Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja erythema multiforme) on raportoitu hyvin harvoin (< 1/10 000).

Gabapentiinillä hoidetuilla potilailla on raportoitu hemorragista pankreatiittia (ks. kohta 4.3), alhaista verenpainetta, bradykardiaa, pyörtymistä, eteisvärinää, EKG:n muutoksia ja makulopapulaarisia ihottumia.

Laboratoriotutkimukset

Yhteiskäytössä muiden epilepsialääkkeiden kanssa on raportoitu maksaentsyymien aktiivisuuden lisääntymistä.

Pienellä osalla potilaita on havaittu mahdollisesti annoksesta riippuvaista kohtausten esiintymistiheyden suurenemista. Myös annoksesta riippuvaisia, toistuvia epätyypillisiä kohtauksia on raportoitu.

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen oireita ovat huimaus, ataksia, kaksoiskuvat, sopertava puhe, dysartria, raukeus, letargia, apatia ja lievä ripuli. Jopa 49 g:n suuruiset gabapentiiniannokset eivät ole aiheuttaneet akuuttia, hengenvaarallista myrkytystä. Gabapentiini voidaan poistaa elimistöstä hemodialyysillä. Aiempien kokemusten perusteella tämä ei tavallisesti ole tarpeen. Jos munuaisten toiminta on voimakkaasti heikentynyt, voidaan kuitenkin harkita hemodialyysiiä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Epilepsialääkkeet/Kipulääkkeet

ATC-koodi: N03A X12 / NO2BG

Gabapentiinin vaikutusmekanismia ei ole vielä täysin selvitetty. Gabapentiini muistuttaa rakenteeltaan hermoston välittäjäainetta GABA:a (gamma-aminovoihappo), mutta sen vaikutusmekanismi eroaa muiden GABA-synapseissa vaikuttavien aineiden, kuten valproaatin, barbituraattien, bentsodiatsepiinien, GABA-transaminaasin estäjien, GABA:n takaisinoton estäjien, GABA-agonistien ja GABA:n aihiolääkkeiden, vaikutusmekanismeista. Terapeuttisina pitoisuuksina gabapentiini ei sitoudu aivoissa muihin tunnettuihin lääkeaine- tai välittäjäainereseptoreihin, kuten GABA_A-, GABA_B-, bentsodiatsepiini-, glutamaatti-, glysiini- tai N-metyyli-d-aspartaatti (NMDA) -reseptoreihin. Gabapentiini eroaa fenytoiinista ja karbamatsepiinista siten, että sillä ei ole vaikutusta natriumkanaviin *in vitro*. Gabapentiini vähentää jonkin verran monoamiini-välittäjäaineiden vapautumista *in vitro*. Rotilla tehdyissä tutkimuksissa gabapentiini lisäsi GABA:n metaboliaa aivojen eri osissa samalla tavoin kuin natriumvalproaatti, mutta kuitenkin eri aivoalueilla.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen:

Gabapentiinin pitoisuudet plasmassa ovat annoksesta riippuvaisia käytettäessä joka 8. tunti otettavia 300 mg:n ja 400 mg:n annoksia. Gabapentiinin imeytyminen on saturoiva ja ei-lineaarinen suhteessa annokseen. Gabapentiinin biologinen hyötyosuus pienenee suuria annoksia käytettäessä; 300 mg:n annoksen hyötyosuus on noin 60 % ja 800 mg:n annoksen hyötyosuus on noin 42 %. Ruokailu ei vaikuta gabapentiinin farmakokinetiikkaan. Toistetut annokset eivät vaikuta gabapentiinin farmakokinetiikkaan ja plasman vakaan tilan pitoisuudet voidaan ennustaa kerta-annoksen jälkeen.

Jakautuminen:

Gabapentiinin maksimipitoisuus plasmassa (esim. 4–5,5 mikrog/ml toistettujen suun kautta otettujen 900–1200 mg:n vuorokausiannosten jälkeen) saavutetaan suositeltuja annoksia

käytettäessä 2–3 tunnin kuluessa. Gabapentiinin sitoutuminen plasman proteiineihin on alle 3 % ja jakaantumistilavuus on 57,7 litraa. Epilepsiapotilailla gabapentiinin pitoisuus keskushermostossa on noin 20 % vastaavasta pienimmästä plasman vakaan tilan pitoisuudesta.

Biotransformaatio:

Gabapentiini ei metaboloitu ihmisen elimistössä eikä se indusoi lääkkeitä metaboloivia sytokromi P450:n entsyymejä.

Eliminaatio:

Gabapentiinin eliminaatio plasmasta noudattaa lineaarista farmakokinetiikkaa. Gabapentiinin eliminaation puoliintumisaika (5–7 tuntia) on annoksesta riippumaton. Iäkkäillä potilailla iästä johtuva munuaisten toiminnan heikkeneminen vähentää plasmapuhdistumaa ja pidentää gabapentiinin eliminaation puoliintumisaikaa. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla gabapentiinin erittyminen munuaisten kautta on suorassa suhteessa kreatiniinipuhdistumaan. Gabapentiini poistuu plasmasta hemodialyysin kautta (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti toksisuus:

Rotille ja hiirille annettiin gabapentiiniä jopa 8 000 mg/kg, mutta tappavaa oraalista annosta ei pystytty määrittämään.

Toistetun annoksen toksisuus:

Jyrsijöillä ja muilla eläimillä tehdyt tutkimukset osoittavat munuaisten ja maksan olevan toksikologisia kohde-elimiä.

Hedelmällisyys ja lisääntyminen:

Rotilla ei havaittu haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen tai lisääntymiseen käytettäessä annoksia aina 2000 mg/kg asti. Hiirillä vastaava annos oli 500 mg/kg/vrk. Rottien poikasilla oli enemmän virtsanjohtimen nestelaajentumista, hydronefroosia ja viivästynyttä luutumista silloin kun emoille oli annettu gabapentiiniä yli 500 mg/kg/vrk.

Kaneilla tehdyissä teratologisissa tutkimuksissa havaittiin, että keskenmenot lisääntyivät niillä emoilla, jotka olivat saaneet gabapentiiniä suurempia annoksia kuin 60 mg/kg/vrk.

Mutageenisuus:

Gabapentiini ei ole genotoksinen. Se ei ollut mutageeninen Amesin bakteerimaljalla tehdyssä inkorporaatiotestissä eikä nisäkässolujen HGPR-locuksessa metabolisen aktivaation yhteydessä tai ilman metabolista aktivaatiota. Gabapentiini ei indusoinut rakenteellisia kromosomipoikkeamia nisäkässoluissa *in vitro* tai *in vivo*, eikä se indusoinut hamstereiden luuytimessä mikronukleusten muodostumista.

Karsinogeenisyys:

Kaksi vuotta kestäneessä tutkimuksessa gabapentiiniä annettiin hiirille ja rotille jopa 2000 mg/kg/vrk. Suurimman annoksen saaneilla urosrotilla havaittiin tilastollisesti merkitsevä haiman asinaarisoluumorien esiintyvyyden lisääntyminen. Rotilla, jotka saivat gabapentiiniä 2000 mg/kg/vrk, oli sekä vaikuttavan aineen suurin pitoisuus plasmassa että AUC 10 kertaa suurempi kuin gabapentiinin pitoisuus plasmassa ihmisillä, jotka ottavat 3600 mg:n vuorokausiannoksen. Urosrottien haiman asinaarisoluumoreilla oli vähäinen karsinogeeninen riski. Ne eivät vaikuttaneet eloonjäämisaikaan, eivät metastasoituneet eivätkä

tunkeutuneet ympäröivään kudokseen ja ne olivat samanlaisia kuin vertailuryhmässä. Siksi näiden urosrotilla esiintyneiden haiman asinaarisolutuumoreiden merkitys ihmisen karsinogeenisuusriskin kannalta on epäselvä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

100 mg:n kapselit: laktoosimonohydraatti, maissitärkkelys, talkki, liivate, titaanidioksidi (E171)

300 mg:n kapselit: laktoosimonohydraatti, maissitärkkelys, talkki, liivate, titaanidioksidi (E171), keltainen rautaoksidi (E172)

400 mg:n kapselit: laktoosimonohydraatti, maissitärkkelys, talkki, liivate, titaanidioksidi (E171), keltainen ja punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kesto aika

18 kuukautta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/alumiiniläpipainopakkaus tai HDPE-muovipurkki

Gabapentin Nycomed -kapseli, 100 mg; 100 kpl

Gabapentin Nycomed -kapseli, 300 mg; 50 ja 100 kpl

Gabapentin Nycomed -kapseli, 400 mg; 50 ja 100 kpl

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

6.6 Käyttö- ja käsittely- sekä hävittämisohjeet

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Nycomed Danmark ApS, Langebjerg 1, DK-4000 Roskilde, Tanska

8. MYYNTILUPIEN NUMEROT

Gabapentin Nycomed 100 mg kapseli: 19381

Gabapentin Nycomed 300 mg kapseli: 19382

Gabapentin Nycomed 400 mg kapseli: 19383

**9. MYYNTILUVAN
MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

19.11.2004

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.12.2004