# Gabapentin 1A Pharma 300 mg-Hartkapseln

## 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede 300 mg Hartkapsel enthält 300 mg Gabapentin.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. Darreichungsform

Hartkapsel.
***Gabapentin 1A Pharma 300 mg - Hartkapseln:*** Hartgelatinekapsel (Größe 1), mit gelbem opakem Kapselober- und -unterteil.
***Gabapentin 1A Pharma 400 mg - Hartkapseln:*** Hartgelatinekapsel (Größe 0), mit braunem opakem Kapselober- und –unterteil.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

***Epilepsie***
Gabapentin ist als Zusatztherapie bei Erwachsenen und Kindern von 6 Jahren und älter mit partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung indiziert (siehe Abschnitt 5.1).
Gabapentin ist als Monotherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen von 12 Jahren und älter mit partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung indiziert.
***Behandlung von peripheren neuropathischen Schmerzen***
Gabapentin ist zur Behandlung von peripheren neuropathischen Schmerzen wie schmerzhafter diabetischer Neuropathie und postherpetischer Neuralgie bei Erwachsenen indiziert.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

***Dosierung***
Tabelle 1 zeigt das Titrationsschema für den Beginn der Behandlung bei allen Indikationen; es gilt als Empfehlung für Erwachsene und Jugendliche von 12 Jahren und älter. Dosierungsanweisungen für Kinder unter 12 Jahren werden unter einer eigenen Überschrift weiter unten in diesem Kapitel dargestellt.

| ***Tabelle 1*** | | |
|---|---|---|
| ***Dosierungstabelle - Initiale Titration*** | | |
| ***Tag 1*** | ***Tag 2*** | ***Tag 3*** |
| 300 mg einmal täglich | 300 mg zweimal täglich | 300 mg dreimal täglich |

***Beendigung der Therapie mit Gabapentin***
Wenn Gabapentin abgesetzt werden muss, hat dies entsprechend der gängigen klinischen Praxis schrittweise über mindestens 1 Woche zu geschehen, unabhängig von der Indikation.
***Epilepsie***
Bei Epilepsie ist typischerweise eine Langzeittherapie notwendig. Die Dosierung wird vom behandelnden Arzt entsprechend der individuellen Verträglichkeit und Wirksamkeit festgelegt.
***Erwachsene und Jugendliche***
In klinischen Studien lag die wirksame Dosis zwischen 900 und 3600 mg/Tag. Die Behandlung kann durch Aufdosierung (siehe Tabelle 1) oder mit drei Einzeldosen von jeweils 300 mg an Tag 1 begonnen werden. Abhängig vom Ansprechen des Patienten und der individuellen Verträglichkeit kann die Tagesdosis danach in 300 mg-Schritten alle 2 – 3 Tage bis zu einer maximalen Dosierung von 3600 mg Gabapentin pro Tag erhöht werden. Eine langsamere Aufdosierung von Gabapentin kann bei einzelnen Patienten angezeigt sein. Die Mindestzeit bis zum Erreichen einer Tagesdosis von 1800 mg beträgt eine Woche, bis zum Erreichen einer Tagesdosis von 2400 mg insgesamt 2 Wochen und bis zum Erreichen einer Tagesdosis von 3600 mg insgesamt 3 Wochen. In offenen klinischen Langzeitstudien wurden Dosierungen von bis zu 4800 mg/Tag gut vertragen. Die Tagesgesamtdosis ist auf drei Einzelgaben zu verteilen, der Zeitraum zwischen zwei aufeinander folgenden Gaben darf nicht größer als 12 Stunden sein, um das Auftreten von zwischenzeitlichen Krämpfen zu vermeiden.
***Kinder von 6 Jahren und älter***
Die Anfangsdosis beträgt 10 bis 15 mg/kg/Tag, die wirksame Dosis wird durch Aufdosierung über einen Zeitraum von etwa drei Tagen erreicht. Die wirksame Gabapentin- Dosis liegt bei Kindern im Alter von 6 Jahren und älter bei 25 bis 35 mg/kg/Tag. Dosierungen bis zu 50 mg/kg/Tag haben sich in einer klinischen Langzeitstudie als gut verträglich erwiesen. Die jeweilige Tagesgesamtdosis ist auf drei Einzelgaben zu verteilen. Der maximale Zeitabstand zwischen zwei aufeinander folgenden Gaben darf dabei 12 Stunden nicht überschreiten.
Zur Optimierung der Therapie mit Gabapentin ist eine Überwachung der Plasmakonzentration nicht notwendig. Auch kann Gabapentin in Kombination mit anderen Antiepileptika verabreicht werden, ohne dass eine Änderung der Plasmakonzentrationen von Gabapentin oder der Serumkonzentrationen der anderen Antiepileptika zu befürchten ist.
***Periphere neuropathische Schmerzen***
***Erwachsene***
Die Behandlung kann durch Auftitrierung begonnen werden (siehe Tabelle 1). Alternativ kann die Anfangs-

dosis 900 mg/Tag in drei gleichen Einzeldosen betragen. Danach kann je nach Ansprechen des Patienten sowie nach individueller Verträglichkeit die Tagesdosis in 300 mg-Schritten alle 2 – 3 Tage bis zu einer maximalen Dosierung von 3600 mg/Tag erhöht werden. Für einzelne Patienten kann eine langsamere Aufdosierung von Gabapentin angezeigt sein. Die Mindestzeit bis zum Erreichen der Tagesdosis von 1800 mg beträgt eine Woche, bis zum Erreichen der Tagesdosis von 2400 mg insgesamt 2 Wochen und bis zum Erreichen der Tagesdosis von 3600 mg insgesamt 3 Wochen.
Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bei der Behandlung peripherer neuropathischer Schmerzen wie z.B. schmerzhafter diabetischer Neuropathie und postherpetischer Neuralgie wurden in klinischen Studien für eine Behandlungsdauer von mehr als 5 Monaten nicht untersucht. Benötigt ein Patient zur Behandlung peripherer neuropathischer Schmerzen eine über 5 Monate hinausgehende Behandlung, so hat der behandelnde Arzt den klinischen Zustand des Patienten zu überprüfen und über die Notwendigkeit einer zusätzlichen Therapie zu entscheiden.

***Hinweise für alle Indikationsgebiete***

Bei Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand, z.B. geringem Körpergewicht, nach Organtransplantation usw., muss die Dosis langsamer erhöht werden, entweder mit niedrigeren Dosisstärken oder mit längeren Intervallen zwischen den Dosiserhöhungen.

***Anwendung bei älteren Patienten (über 65 Jahre)***

Bei älteren Patienten kann eine Dosisanpassung infolge der altersbedingt abnehmenden Nierenfunktion erforderlich sein (siehe Tabelle 2). Somnolenz, periphere Ödeme und Asthenie können bei älteren Patienten häufiger auftreten.

***Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion***

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird die in Tabelle 2 beschriebene Dosisanpassung empfohlen. Dies gilt auch für Hämodialyse-Patienten. Gabapentin 100 mg Kapseln können bei Patienten mit Niereninsuffizienz gemäß den folgenden Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

| ***Tabelle 2*** | |
|---|---|
| ***Gabapentin-Dosierung bei Erwachsenen mit eingeschränkter Nierenfunktion*** | |
| ***Kreatinin-Clearance (ml/min)*** | ***Tagesgesamtdosis***[a] ***(mg/Tag)*** |
| ≥80 | 900 - 3600 |
| 50 - 79 | 600 - 1800 |
| 30 - 49 | 300 - 900 |
| 15 - 29 | 150[b] - 600 |
| <15[c] | 150[b] - 300 |

[a] Die Tagesgesamtdosis ist in drei Einzeldosen zu verabreichen. Die reduzierten Dosierungen sind für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <79 ml/min) bestimmt.
[b] Gabe von 300 mg Gabapentin an jedem 2. Tag.
[c] Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <15 ml/min ist die Tagesdosis proportional zur Kreatinin-Clearance zu reduzieren (z.B.: Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 7,5 ml/min erhalten die halbe Tagesdosis von Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15 ml/min).

***Anwendung bei Hämodialyse-Patienten***

Zur Erstbehandlung von Hämodialyse-Patienten mit Anurie wird eine Aufsättigungsdosis von 300 bis 400 mg, und anschließend nach einer jeweils 4-stündigen Hämodialyse die Einnahme von 200 bis 300 mg Gabapentin empfohlen. An dialysefreien Tagen darf keine Behandlung mit Gabapentin erfolgen.
Für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, die der Hämodialyse unterliegen muss sich die Gabapentin-Erhaltungsdosis nach den Dosierungsempfehlungen in Tabelle 2 richten. Zusätzlich zur Erhaltungsdosis wird die Einnahme von 200 bis 300 mg Gabapentin nach jeder 4-stündigen Hämodialyse empfohlen.

***Art der Anwendung***

Zum Einnehmen.
Gabapentin kann mit oder ohne Nahrung gegeben werden und ist unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit (z.B. einem Glas Wasser) einzunehmen.

## 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

***Suizidgedanken und suizidales Verhalten***

Suizidgedanken und -versuche wurden bei Patienten, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden, berichtet. Eine Meta-Analyse von randomisierten placebokontrollierten Studien mit Antiepileptika zeigte ein gering erhöhtes Risiko von Suizidgedanken und -versuchen. Der Mechanismus dieses Risikos ist nicht bekannt und die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos für Gabapentin nicht aus.
Patienten sind daher auf Anzeichen von Suizidgedanken und -versuchen zu überwachen und eine entsprechende Therapie ist in Betracht zu ziehen. Patienten (und deren Betreuer) sind anzuweisen, bei Auftreten derartiger Symptome unverzüglich medizinischen Rat einzuholen.

***Akute Pankreatitis***
Falls es unter der Behandlung mit Gabapentin zu einer akuten Pankreatitis kommt, ist das Absetzen von Gabapentin in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.8).
***Anfälle***
Auch wenn es bei Gabapentin keinerlei Hinweise auf Rebound-Anfälle gibt, kann das abrupte Absetzen von Antikonvulsiva bei Epilepsiepatienten einen Status epilepticus auslösen (siehe Abschnitt 4.2).
Wie bei anderen Antiepileptika kann es bei manchen Patienten unter Gabapentin zu einem Anstieg der Anfallshäufigkeit oder dem Auftreten neuer Anfallsarten kommen.
Wie auch bei anderen Antiepileptika zeigten Versuche; bei therapierefraktären, mit mehreren Antiepileptika behandelten Patienten die begleitenden Antiepileptika abzusetzen, um so eine Monotherapie mit Gabapentin zu erreichen, eine geringe Erfolgsrate.
Gabapentin gilt als nicht wirksam gegen primär generalisierte Anfälle wie z.B. Absenzen und kann diese Anfälle bei manchen Patienten verstärken. Daher ist bei der Anwendung von Gabapentin bei Patienten mit gemischten Anfällen einschließlich Absenzen Vorsicht geboten.
In Zusammenhang mit einer Gabapentin-Behandlung traten Schwindel und Somnolenz auf, wodurch es häufiger zu einer unfallbedingten Verletzung (Sturz) kommen könnte. Nach der Markteinführung ist zudem über Verwirrtheit, Verlust des Bewusstseins und geistige Beeinträchtigung berichtet worden. Die Patienten sind deshalb anzuweisen, vorsichtig zu sein, bis sie mit den möglichen Wirkungen des Arzneimittels vertraut sind.
***Gleichzeitige Anwendung mit Opioiden***
Patienten, die eine gleichzeitige Behandlung mit Opioiden benötigen, sind sorgfältig auf Anzeichen einer Depression des Zentralnervensystems (ZNS) wie z.B. Somnolenz, Sedierung und Atemdepression zu beobachten. Bei Patienten die gleichzeitig Gabapentin und Morphin anwenden, kann es zu einem Anstieg der Gabapentin-Konzentrationen kommen. Die Gabapentin- oder Opioid-Dosis ist entsprechend zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.5).
***Anwendung bei älteren Patienten (über 65 Jahren)***
Systematische Untersuchungen mit Gabapentin bei Patienten von 65 Jahren und älter wurden nicht durchgeführt. In einer Doppelblindstudie an Patienten mit neuropathischen Schmerzen wurde bei Patienten von 65 Jahren und älter im Vergleich zu jüngeren Patienten eine leicht erhöhte Häufigkeit von Somnolenz, peripheren Ödemen und Asthenie beobachtet. Abgesehen von diesen Ergebnissen liefern klinische Untersuchungen bei dieser Altersgruppe keine Hinweise auf ein Nebenwirkungsprofil, das von dem bei jüngeren Patienten abweicht.
***Kinder und Jugendliche***
Die Auswirkungen einer Langzeitbehandlung (länger als 36 Wochen) mit Gabapentin auf die Lernfähigkeit, Intelligenz und Entwicklung von Kindern und Jugendlichen wurden nicht ausreichend untersucht. Der Nutzen einer solchen verlängerten Therapie muss daher gegen die potentiellen Risiken abgewogen werden.
***Missbrauch und Abhängigkeit***
In der „post-marketing"-Datenbank finden sich Fälle von Missbrauch und Abhängigkeit. Patienten mit Drogenmissbrauch in der Vorgeschichte müssen sorgfältig evaluiert und hinsichtlich möglicher Anzeichen eines Gabapentin-Missbrauchs, z.B. drogensuchendes Verhalten, Dosiserhöhungen, Entwicklung von Toleranz, beobachtet werden.
***Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)***
Bei Patienten, die Antiepileptika einschließlich Gabapentin eingenommen hatten, wurden schwere, lebensbedrohliche, systemische Überempfindlichkeitsreaktionen wie z.B. Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) berichtet (siehe Abschnitt 4.8).
Man muss berücksichtigen, dass die frühen Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion wie z.B. Fieber oder Lymphadenopathie vorliegen können, ohne dass gleichzeitig ein Exanthem auftritt. Beim Vorliegen derartiger Symptome muss der Patient sofort untersucht werden. Wenn keine andere Ätiologie für diese Symptome gefunden wird, ist Gabapentin abzusetzen.
***Laboruntersuchungen***
Die semiquantitative Bestimmung von Gesamteiweiß im Urin mittels Teststreifenverfahren kann zu falsch-positiven Ergebnissen führen. Es wird daher empfohlen, ein mit dieser Methode erhaltenes positives Testergebnis durch ein auf einem anderen analytischen Prinzip beruhenden Verfahren zu verifizieren, wie z.B. der Biuret-Methode, turbidimetrischer oder Farbstoffbindungs-Methoden, oder von vornherein diese alternativen Bestimmungsmethoden anzuwenden.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**
Fälle von Atemdepression und/oder Sedierung im Zusammenhang mit der Anwendung von Gabapentin und Opioiden wurden spontan berichtet und finden sich auch in der Fachliteratur. In einigen dieser Berichte sahen die Autoren dies als eine besondere Problematik im Zusammenhang mit der Kombination von Gabapentin und Opioiden, insbesondere bei älteren Patienten.
In einer Studie an gesunden Probanden (N=12), die eine 60 mg Retardkapsel Morphin 2 Stunden vor der Einnahme von 600 mg Gabapentin erhielten, erhöhte sich die mittlere AUC von Gabapentin im Vergleich zur alleinigen Gabe von Gabapentin um 44%. Patienten, die eine gleichzeitige Behandlung mit

Opioiden benötigen, sind daher sorgfältig auf Anzeichen einer ZNS-Depression wie z.B. Somnolenz, Sedierung und Atemdepression zu beobachten, und die Gabapentin- oder Opioid-Dosis ist entsprechend zu reduzieren.
Es wurden keine Wechselwirkungen zwischen Gabapentin und Phenobarbital, Phenytoin, Valproinsäure oder Carbamazepin beobachtet.
Die Steady-State-Pharmakokinetik von Gabapentin ist bei gesunden Probanden und Patienten mit Epilepsie, die andere Antiepileptika einnehmen, ähnlich.
Die gleichzeitige Gabe von Gabapentin und oralen Norethindron- und/oder Ethinylestradiol- haltigen Kontrazeptiva hat keinen Einfluss auf die Steady-State-Pharmakokinetik der beiden Substanzen.
Die gleichzeitige Gabe von Gabapentin mit Aluminium- und Magnesium-haltigen Antazida kann die Bioverfügbarkeit von Gabapentin um bis zu 24% reduzieren. Gabapentin ist deshalb im Abstand von mindestens 2 Stunden nach Einnahme eines solchen Antazidums einzunehmen.
Die renale Elimination von Gabapentin wird durch Probenecid nicht verändert.
Die leichte Verminderung der renalen Elimination von Gabapentin bei gleichzeitiger Gabe von Cimetidin gilt als klinisch nicht relevant.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

***Schwangerschaft***

***Risiko in Bezug auf Epilepsie und antiepileptische Arzneimittel im Allgemeinen***

Das Risiko für Geburtsschäden ist bei Kindern von Müttern, die mit Antiepileptika behandelt werden, um den Faktor 2 – 3 erhöht. Am häufigsten sind Lippen-Gaumenspalten, Fehlbildungen im Herz-Kreislauf-System und Neuralrohrdefekte zu beobachten.
Eine multiple antiepileptische Arzneimitteltherapie kann mit einem höheren Risiko für angeborene Fehlbildungen einhergehen als die Monotherapie, so dass eine Monotherapie vorzuziehen ist, wann immer dies möglich ist.
Frauen, bei denen der Eintritt einer Schwangerschaft wahrscheinlich ist oder die sich im gebärfähigen Alter befinden, müssen fachärztlich beraten werden; bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, ist die Notwendigkeit der antiepileptischen Behandlung zu überprüfen. Eine antiepileptische Therapie darf nicht abrupt abgebrochen werden, da dies zu zwischenzeitlichem Auftreten von Anfällen mit möglicherweise ernsthaften Folgen für Mutter und Kind führen könnte. In seltenen Fällen wurde eine Entwicklungsverzögerung bei Kindern von Müttern mit Epilepsie beobachtet. Ob die Entwicklungsverzögerung auf genetische oder soziale Faktoren, die Epilepsie der Mutter oder die antiepileptische Behandlung zurückzuführen ist, lässt sich nicht differenzieren.

***Risiko in Bezug auf Gabapentin***

Es liegen keine hinreichenden Daten zur Anwendung von Gabapentin bei schwangeren Frauen vor.
Tierversuche ergaben eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Gabapentin darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der potentielle Nutzen für die Mutter ist deutlich größer als das mögliche Risiko für den Fötus.
Es lässt sich nicht mit Sicherheit feststellen, ob die Gabe von Gabapentin während der Schwangerschaft mit einem erhöhten Risiko für angeborene Fehlbildungen einhergeht, einmal aufgrund der Epilepsie selbst, sowie aufgrund der jeweiligen Begleitmedikation mit anderen Antiepileptika während der Schwangerschaften, über die Berichte vorliegen.

***Stillzeit***

Gabapentin geht in die Muttermilch über. Da Auswirkungen auf den Säugling unbekannt sind, ist bei einer Gabe von Gabapentin an stillende Mütter Vorsicht geboten. Gabapentin darf bei stillenden Müttern nur angewendet werden, wenn der Nutzen eindeutig größer ist als die Risiken.

***Fertilität***

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf Auswirkungen in Bezug auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

## 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Gabapentin hat geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Gabapentin wirkt auf das ZNS und kann zu Benommenheit, Schwindel oder ähnlichen Symptomen führen. Selbst bei leichter oder mäßiger Ausprägung könnten diese unerwünschten Wirkungen bei Patienten, die ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen, eine potentielle Gefahr darstellen. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn und nach Dosiserhöhung.

## 4.8 Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien zur Epilepsie (Zusatz- und Monotherapie) und neuropathischen Schmerzen beobachteten Nebenwirkungen sind in der nachfolgenden Liste aufgeführt, geordnet nach Organklasse und Häufigkeit (sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), selten (≥ 1/10.000, <1/1.000) und sehr selten (<1/10.000). Wurde eine Nebenwirkung in verschiedenen Studien mit einer unterschiedlichen Häufigkeit erfasst, erfolgte die Einstufung entsprechend dem jeweils häufigsten Auftreten.
Weitere Nebenwirkungen, die nach Markteinführung berichtet wurden, sind im Folgenden mit der Häufigkeitsangabe „Nicht bekannt“ (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) kursiv an-

geführt.
Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmender Schwere angegeben.

| ***Organsystem*** | ***Nebenwirkungen*** |
|---|---|
| ***Infektionen und parasitäre Erkrankungen*** | |
| Sehr häufig | Virusinfektionen |
| Häufig | Pneumonie, Infektionen der Atemwege, Harnwegsinfektionen, sonstige Infektion, Otitis media |
| ***Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*** | |
| Häufig | Leukopenie |
| Nicht bekannt | *Thrombozytopenie* |
| ***Erkrankungen des Immunsystems*** | |
| Gelegentlich | Allergische Reaktionen (z.B. Urtikaria) |
| Nicht bekannt | *Hypersensitivitätssyndrom (eine systemische Reaktion mit unterschiedlicher Erscheinungsform, die Fieber, Ausschlag, Hepatitis, Lymphadenopathie, Eosinophilie und gelegentlich andere Anzeichen und Symptome einschließen kann.)* |
| ***Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*** | |
| Häufig | Anorexie, gesteigerter Appetit |
| Gelegentlich | Hyperglykämie (zumeist bei Diabetikern beobachtet) |
| Selten | Hypoglykämie (zumeist bei Diabetikern beobachtet) |
| Nicht bekannt | *Hyponatriämie* |
| ***Psychiatrische Erkrankungen*** | |
| Häufig | Feindseligkeit, Verwirrtheitszustände und Affektlabilität, Depressionen, Angst, Nervosität, Denkstörungen |
| Nicht bekannt | *Halluzinationen* |
| ***Erkrankungen des Nervensystems*** | |
| Sehr häufig | Somnolenz, Schwindelgefühl, Ataxie |
| Häufig | Krämpfe, Hyperkinesie, Dysarthrie, Amnesie, Tremor, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Missempfindungen wie z.B. Parästhesie, Hypästhesie, Koordinationsstörungen, Nystagmus, verstärkte, abgeschwächte oder fehlende Reflexe |
| Gelegentlich | Hypokinesie, geistige Beeinträchtigungen |
| Selten | Verlust des Bewusstseins |
| Nicht bekannt | *andere Bewegungsstörungen (z. B. Choreoathetose, Dyskinesie, Dystonie)* |
| ***Augenerkrankungen*** | |
| Häufig | Sehstörungen wie z.B. Amblyopie, Diplopie |
| ***Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths*** | |
| Häufig | Schwindel |
| Nicht bekannt | *Tinnitus* |
| ***Herzerkrankungen*** | |
| Gelegentlich | Palpitationen |
| ***Gefäßerkrankungen*** | |
| Häufig | Hypertonie, Vasodilatation |
| ***Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*** | |
| Häufig | Dyspnoe, Bronchitis, Pharyngitis, Husten, Rhinitis |
| ***Erkrankungen des Gastrointestinatrakts*** | |
| Häufig | Erbrechen, Übelkeit, Zahnanomalien, Gingivitis, Diarrhö, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Obstipation, Trockenheit von Mund oder Rachen, Flatulenz |
| Nicht bekannt | *Pankreatitis* |
| ***Leber- und Gallenerkrankungen*** | |
| Nicht bekannt | *Hepatitis, Ikterus* |
| ***Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*** | |
| Häufig | Gesichtsödeme, Purpura, zumeist beschrieben als Blutergüsse aufgrund eines physischen Traumas, Hautausschlag, Pruritus, Akne |
| Nicht bekannt | *Stevens-Johnson-Syndrom, Angioödeme, Erythema multiforme, Alopezie, Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (siehe Abschnitt 4.4)* |
| ***Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen*** | |
| Häufig | Arthralgie, Myalgie, Rückenschmerzen, Muskelzucken |
| Nicht bekannt | *Rhabdomyolyse*, *Myoklonus* |

| | |
|---|---|
| ***Erkrankungen der Nieren und Harnwege*** | |
| Nicht bekannt | *akutes Nierenversagen, Inkontinenz* |
| ***Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse*** | |
| Häufig | Impotenz |
| Nicht bekannt | *Brusthypertrophie, Gynäkomastie, sexuelle Funktionsstörungen (einschließlich Veränderungen der Libido, Ejakulationsstörungen und Anorgasmie)* |
| ***Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*** | |
| Sehr häufig | Ermüdung, Fieber |
| Häufig | periphere Ödeme, anormaler Gang, Asthenie, Schmerzen, Unwohlsein, Grippesymptome |
| Gelegentlich | generalisierte Ödeme |
| Nicht bekannt | *Entzugserscheinungen (meist Angst, Schlaflosigkeit, Übelkeit, Schmerzen, Schwitzen), Brustschmerzen. Plötzliche Todesfälle mit ungeklärter Ursache wurden berichtet; ein Kausalzusammenhang zur Behandlung mit Gabapentin wurde nicht festgestellt.* |
| ***Untersuchungen*** | |
| Häufig | herabgesetzte Leukozytenzahl (WBC), Gewichtszunahme |
| Gelegentlich | erhöhte Werte in Leberfunktionstests SGOT (AST), SGPT (ALT) und Bilirubin |
| Nicht bekannt | *Erhöhte Blutwerte für Kreatinphosphokinase* |
| ***Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen*** | |
| Häufig | unfallbedingte Verletzungen, Frakturen, Abschürfungen |
| Gelegentlich | Sturz |

Unter der Behandlung mit Gabapentin wurden Fälle von akuter Pankreatitis berichtet. Der Kausalzusammenhang mit Gabapentin ist unklar (siehe Abschnitt 4.4).
Bei Hämodialyse-Patienten wegen Nierenversagens im Endstadium wurde über Myopathie mit erhöhten Kreatinkinase-Spiegeln berichtet.
Über Atemwegsinfekte, Otitis media, Krämpfe und Bronchitis wurde nur in klinischen Studien bei Kindern berichtet. Außerdem wurde in klinischen Studien bei Kindern häufig aggressives Verhalten und Hyperkinesien berichtet.

***Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen***

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko- Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

### 4.9 Überdosierung

Eine akute, lebensbedrohliche Toxizität wurde bei Gabapentin-Überdosierung bis zu einer Dosis von 49 g nicht beobachtet. Symptome einer Überdosierung beinhalteten Schwindelgefühl, Doppeltsehen, undeutliche Sprache, Benommenheit, Verlust des Bewusstseins, Lethargie und leichte Diarrhö. Bei allen Patienten kam es mit Hilfe unterstützender Maßnahmen zur vollständigen Wiederherstellung. Die verminderte Gabapentin-Resorption bei höheren Dosen kann auch zu einer eingeschränkten Resorption zum Zeitpunkt der Überdosierung führen und dadurch auch die Toxizität verringern.
Eine Gabapentin-Überdosierung kann, insbesondere in Kombination mit anderen ZNS- dämpfenden Arzneimitteln, zum Koma führen.
Gabapentin ist zwar dialysierbar, eine Hämodialyse ist jedoch erfahrungsgemäß normalerweise nicht erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung kann eine Hämodialyse jedoch angezeigt sein.
Eine orale letale Gabapentin-Dosis konnte bei Mäusen und Ratten, die Dosen bis zu 8000 mg/kg erhielten, nicht ermittelt werden. Anzeichen einer akuten Toxizität bei Tieren beinhalteten Ataxie, erschwerte Atmung, Ptose, Hypoaktivität oder Erregung.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: andere Antiepileptika
ATC-Code: N03 AX 12

***Wirkmechanismus***

In einer Reihe von Tiermodellen zur Epilepsie trat Gabapentin leicht ins Gehirn über und verhinderte

Anfälle. Gabapentin besitzt keine Affinität zu GABAA- oder GABAB-Rezeptoren und wirkt sich nicht auf den Metabolismus von GABA aus. Es bindet sich nicht an andere Neurotransmitterrezeptoren des Gehirns und interagiert nicht mit Natrium-Kanälen. Gabapentin bindet sich mit hoher Affinität an die α2δ (alpha-2-delta)-Untereinheit spannungsabhängiger Kalzium-Kanäle und es wird angenommen, dass die Bindung an die α2δ-Untereinheit bei Tieren in die antikonvulsive Wirkung von Gabapentin involviert ist. Im Breitbandscreening wurden keine anderen Wirkstoffziele als α2δ aufgezeigt.
Mehrere vorklinische Modelle haben aufgezeigt, dass die pharmakologische Aktivität von Gabapentin mittels der Bindung an α2δ vermutlich durch eine Reduktion der Freisetzung exitatorischer Neurotransmitter in Bereichen des Zentralnervensystems vermittelt wird. Diese Aktivität kann der antikonvulsiven Wirkung von Gabapentin zugrunde liegen. Die Relevanz dieser Funktionen von Gabapentin für die antikonvulsive Wirkung bei Menschen muss noch nachgewiesen werden.
Gabapentin zeigte auch Wirksamkeit in mehreren vorklinischen Tiermodellen hinsichtlich Schmerzen. Es wird angenommen, dass die spezifische Bindung von Gabapentin an die α2δ-Untereinheit zu mehreren unterschiedlichen Wirkungen führt, die für die analgetische Wirkung in Tiermodellen verantwortlich sein könnte. Es ist möglich, dass die analgetischen Wirkungen von Gabapentin im Rückenmark sowie in höheren Gehirnzentren mittels der Interaktionen mit den absteigenden schmerzhemmenden Bahnen auftreten. Die Relevanz dieser vorklinischen Eigenschaften für Menschen ist nicht bekannt.

***Klinische Wirksamkeit und Sicherheit***

Eine klinische Studie zur Zusatztherapie partieller Krampfanfälle bei pädiatrischen Patienten im Alter von 3 - 12 Jahren zeigte einen numerischen, aber nicht statistisch signifikanten Unterschied bei der 50% Responderrate zugunsten der Gabapentingruppe im Vergleich zu Plazebo. Zusätzliche „Post-Hoc“- Analysen der Responderrate, aufgeschlüsselt nach Alter, ließ keinen statistisch signifikanten Effekt des Alters erkennen, weder als kontinuierliche noch als dichotome Variable (Altersgruppe 3 - 5 und 6 – 12 Jahre). Die Daten aus dieser Post-Hoc-Analyse sind in der nachstehenden Tabelle zusammengefasst:

| ***Response (≥ 50% Verbesserung), nach Behandlung und Alter MITT* Population*** | | | |
|---|---|---|---|
| ***Altersgruppe*** | ***Plazebo*** | ***Gabapentin*** | ***P-Wert*** |
| <6 Jahre | 4/21 (19,0%) | 4/17 (23,5%) | 0,7362 |
| 6 – 12 Jahre | 17/99 (17,2%) | 20/96 (20,8%) | 0,5144 |

* Die modifizierte Intent-To-Treat-Population wurde definiert als alle Patienten, die für die Studienmedikation randomisiert wurden und sowohl für die Baseline- als auch die Doppelblind-Studienphase ein auswertbares Krampfanfalltagebuch über 28 Tage besaßen.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

***Resorption***

Nach oraler Gabe werden maximale Gabapentin-Plasmakonzentrationen innerhalb von 2 bis 3 Stunden beobachtet. Tendenziell nimmt die Bioverfügbarkeit von Gabapentin (Anteil der resorbierten Dosis) mit zunehmender Dosis ab. Die absolute Bioverfügbarkeit einer 300-mg- Hartkapsel beträgt etwa 60%. Nahrung, auch sehr fettreiche, wirkt sich nicht klinisch signifikant auf die Pharmakokinetik von Gabapentin aus.
Die Pharmakokinetik von Gabapentin wird bei wiederholter Gabe nicht verändert. Obschon die Plasmakonzentrationen von Gabapentin in klinischen Studien in der Regel zwischen 2 µg/ml und 20 µg/ml lagen, erlauben die gemessenen Plasmakonzentrationen keinen Aufschluss über die Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit. Pharmakokinetische Parameter sind in Tabelle 3 aufgeführt.

***Tabelle 3***

| ***Zusammenfassung der mittleren (% CV) Steady-State Pharmakokinetik-Parameter von Gabapentin bei dreimal täglicher Gabe (alle 8 Stunden)*** | | | |
|---|---|---|---|
| ***Pharmakokinetischer Parameter*** | ***300 mg (n = 7)*** | ***400 mg (n = 14)*** | ***800 mg (n = 14)*** |
| | ***Mittelwert (% CV)*** | ***Mittelwert (% CV)*** | ***Mittelwert (% CV)*** |
| $C_{max}$ (µg/ml) | 4,02 (24) | 5,74 (38) | 8,71 (29) |
| $t_{max}$ (h) | 2,7 (18) | 2,1 (54) | 1,6 (76) |
| T1/2 (h) | 5,2 (12) | 10,8 (89) | 10,6 (41) |
| AUC (0-8)(µg x h/ml) | 24,8 (24) | 34,5 (34) | 51,4 (27) |
| Ae% (%) | n.b. n.b. | 47,2 (25) | 34,4 (37) |

$C_{max}$ = maximale Steady-State-Plasmakonzentration
$t_{max}$ = Zeitpunkt von $C_{max}$
T1/2 = Eliminationshalbwertszeit
AUC(0 - 8) = Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt 0 bis 8 Stunden nach Gabe der Dosis
Ae% = Prozentsatz der mit dem Urin unverändert ausgeschiedenen Menge vom Zeitpunkt 0 bis 8 Stunden nach Gabe der Dosis
n.b. = nicht bestimmt

***Verteilung***

Gabapentin wird nicht an Plasmaproteine gebunden und hat ein Verteilungsvolumen von 57,7 Liter.
Bei Patienten mit Epilepsie betragen die Gabapentin-Konzentrationen in der Zerebrospinalflüssigkeit ungefähr 20% der entsprechenden minimalen Steady-State- Plasmakonzentrationen. Gabapentin geht in die Muttermilch stillender Frauen über.

***Biotransformation***

Es gibt keinen Hinweis auf eine Metabolisierung von Gabapentin beim Menschen. Gabapentin führt nicht zu einer Enzyminduktion der für die Metabolisierung von Arzneistoffen verantwortlichen Enzyme (mischfunktionelle Oxidasen der Leber).

***Elimination***

Gabapentin wird ausschließlich unverändert über die Niere ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit von Gabapentin ist dosisunabhängig und beträgt durchschnittlich 5 bis 7 Stunden.
Bei älteren Patienten und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Gabapentin-Plasma-Clearance herabgesetzt. Eliminationsgeschwindigkeitskonstante, Plasma-Clearance und renale Clearance von Gabapentin verhalten sich direkt proportional zur Kreatinin-Clearance.
Gabapentin wird durch Hämodialyse aus dem Plasma entfernt. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Patienten, die sich einer Hämodialyse unterziehen, wird eine Anpassung der Dosierung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).
Die Pharmakokinetik von Gabapentin bei Kindern wurde bei 50 gesunden Probanden im Alter zwischen 1 Monat und 12 Jahren ermittelt. In der Regel gleichen die Plasmakonzentrationen von Gabapentin bei Kindern >5 Jahre nach Dosierung auf mg/kg KG-Basis denen bei Erwachsenen.
In einer Pharmakokinetikstudie bei 24 gesunden Probanden im Alter von 1 bis 48 Monaten wurden, im Vergleich zu den vorliegenden Daten für Kinder über 5 Jahre, eine ca. 30% niedrigere Exposition (AUC), eine niedrigere $C_{max}$ und, bezogen auf das Körpergewicht, eine höhere Clearance festgestellt.

***Linearität/Nicht-Linearität***

Die Bioverfügbarkeit von Gabapentin (Anteil der resorbierten Dosis) nimmt mit zunehmender Dosis ab, was den pharmakokinetischen Parametern, die von dem Bioverfügbarkeitsparameter (F) abhängen, z.B. Ae%, CL/F, Vd/F, eine Nicht-Linearität verleiht. Die Eliminationspharmakokinetik (pharmakokinetische Parameter, die F nicht beinhalten, wie z. B. CLr und T1/2) lässt sich durch eine lineare Pharmakokinetik am Besten beschreiben. Die Steady-State-Plasmakonzentrationen von Gabapentin können von Einzeldosis-Daten abgeleitet werden.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

***Kanzerogenität***

Gabapentin wurde zwei Jahre lang Mäusen in Dosen von 200, 600 und 2000 mg/kg/Tag und Ratten in Dosen von 250, 1000 und 2000 mg/kg/Tag über die Nahrung verabreicht. Lediglich bei männlichen Ratten wurde in der höchsten Dosisstufe eine statistisch signifikante Erhöhung der Inzidenz von Pankreastumoren (Azinuszelltumoren) beobachtet. Die maximalen Gabapentin-Plasmakonzentrationen liegen bei Ratten bei Gaben von 2000 mg/kg Gabapentin täglich um den Faktor 10 höher als die Plasmakonzentrationen, die sich beim Menschen mit einer Tagesdosis von 3600 mg erzielen lassen. Bei den Pankreas- Azinuszelltumoren der männlichen Ratten handelt es sich um Tumoren geringer Malignität, die keinen Einfluss auf die Lebensdauer hatten, nicht metastasierten oder in benachbartes Gewebe einwanderten, und die denen in unbehandelten Kontrollgruppen ähnelten. Die Relevanz dieser Pankreas-Azinuszelltumoren bei männlichen Ratten für ein kanzerogenes Risiko beim Menschen ist unklar.

***Mutagenität***

Gabapentin zeigte kein genotoxisches Potential. In i*n-vitro*-Standardtests unter Verwendung von Bakterien- oder Säugetierzellen war es nicht mutagen. Gabapentin induzierte weder *in vitro* noch *in vivo* strukturelle Chromosomenaberrationen in Säugetierzellen und führte nicht zu Mikronukleus-Bildung im Knochenmark von Hamstern.

***Beeinträchtigung der Fertilität***

Unerwünschte Wirkungen auf die Fertilität oder Reproduktion bei Ratten wurden bei Dosen bis zu 2000 mg/kg (etwa das Fünffache der maximal empfohlenen Tagesdosis beim Menschen auf der Basis mg/m$^2$ Körperoberfläche) nicht beobachtet.

***Teratogenität***

Gabapentin führte im Vergleich zu Kontrollgruppen nicht zu einer Erhöhung der Inzidenz von Fehlbildungen bei Nachkommen von Mäusen, Ratten oder Kaninchen, die das bis zu 50-, 30- bzw. 25fache der Tagesdosis von 3600 mg beim Menschen erhielten (das Vier-, Fünf- bzw. Achtfache der Tagesdosis beim Menschen auf mg/m$^2$-Basis).
Gabapentin induzierte eine verzögerte Knochenbildung des Schädels, der Wirbelsäule sowie der vorderen und hinteren Extremitäten von Nagern, was auf ein verzögertes fötales Wachstum hindeutet. Zu diesen Effekten kam es unter oraler Gabe von 1000 bzw. 3000 mg/kg/Tag an trächtige Mäuse während der Organogenese und von 500, 1000 bzw. 2000 mg/kg an Ratten vor oder während der Paarung und während der gesamten Trächtigkeit. Diese Dosen entsprechen in etwa dem 1- bis 5fachen der Tagesdosis von 3600 mg beim Menschen auf mg/m$^2$-Basis.
Bei trächtigen Mäusen wurden bei Gabe von 500 mg/kg/Tag (ungefähr ½ der Tagesdosis beim Menschen

auf mg/m$^2$-Basis) keine teratogene Wirkung beobachtet.
Zu einer erhöhten Inzidenz von Hydrouretern und/oder Hydronephrosen kam es bei Ratten in einer Fertilitäts- und allgemeinen Reproduktionsstudie bei Gabe von 2000 mg/kg/Tag, in einer Teratogenitätsstudie bei Gabe von 1500 mg/kg/Tag, sowie in einer Peri- und Postnatalstudie bei Gabe von 500, 1000 und 2000 mg/kg/Tag. Die Relevanz dieser Ergebnisse ist nicht bekannt, doch wurden sie mit Entwicklungsverzögerungen in Zusammenhang gebracht. Diese Dosen entsprechen in etwa dem 1- bis 5fachen der Humandosis von 3600 mg auf mg/m$^2$-Basis.
In einer Teratogenitätsstudie an Kaninchen wurde bei Gabe von Tagesdosen von 60, 300 und 1500 mg/kg während der Organogenese eine erhöhte Inzidenz von Postimplantationsverlusten beobachtet. Diese Dosen entsprechen in etwa dem ¼- bis 8fachen der Tagesdosis von 3600 mg beim Menschen auf mg/m$^2$-Basis.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

***Kapselinhalt***
Maisstärke, vorverkleistert
Maisstärke
Talkum
Hochdisperses Siliciumdioxid, wasserfrei
***Kapselhülle***
Gelatine
Natriumdodecylsulfat
Titandioxid (E171)
Eisenoxid, gelb (E 172)
***Zusätzlich für 400 mg Hartkapseln:***
Eisenoxid, rot (E 172)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PE/PVDC//Alublister
***Packungsgrößen:***
***Blister:*** 20, 30, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200 und 500 Hartkapseln
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. Inhaber der Zulassung

1A Pharma GmbH
1020 Wien
Österreich

## 8. Zulassungsnummer

1–27113

## 9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

26. Juli 2007 / 10. April 2012

## 10. Stand der Information

Februar 2016

**Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht**
Rezept- und apothekenpflichtig.