

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Gabapentin-Hormosan 100 mg Hartkapseln
Gabapentin-Hormosan 300 mg Hartkapseln
Gabapentin-Hormosan 400 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Gabapentin-Hormosan 100 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 100 mg Gabapentin.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Hartkapsel zu 100 mg enthält 15,992 mg Lactose (als Monohydrat).

Gabapentin-Hormosan 300 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 300 mg Gabapentin.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Hartkapsel zu 300 mg enthält 47,974 mg Lactose (als Monohydrat).

Gabapentin-Hormosan 400 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 400 mg Gabapentin.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Hartkapsel zu 400 mg enthält 63,966 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Gabapentin-Hormosan 100 mg Hartkapseln

Weißer Hartkapseln und mit „100“ bedruckt.

Gabapentin-Hormosan 300 mg Hartkapseln

Gelbe Hartkapseln und mit „300“ bedruckt.

Gabapentin-Hormosan 400 mg Hartkapseln

Gelb-orange Hartkapseln und mit „400“ bedruckt.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete****Epilepsie**

Gabapentin ist angezeigt zur Zusatztherapie bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren mit partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung (siehe Abschnitt 5.1).

Gabapentin ist angezeigt zur Monotherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung.

Behandlung peripherer neuropathischer Schmerzen

Gabapentin ist angezeigt zur Behandlung peripherer neuropathischer Schmerzen bei Erwachsenen, wie schmerzhafte diabetische Neuropathie und postherpetische Neuralgie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Gabapentin kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Die Hartkapseln sollten unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit (z. B. ein Glas Wasser) eingenommen werden.

Tabelle 1 zeigt das Titrationsschema für den Beginn der Behandlung für alle Anwendungsgebiete, das bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren empfohlen wird. Dosierungsanweisungen für Kinder unter 12 Jahren

finden sich unter einer eigenen Überschrift weiter unten in diesem Abschnitt.

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, sollte dies entsprechend der gängigen klinischen Praxis schrittweise über mindestens 1 Woche geschehen, unabhängig von der Indikation.

Epilepsie

Bei Epilepsie ist typischerweise eine Langzeitbehandlung notwendig. Die Dosierung wird vom behandelnden Arzt entsprechend der individuellen Verträglichkeit und Wirksamkeit festgelegt.

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren:

In klinischen Studien lag die wirksame Gabapentin-Dosis zwischen 900 und 3.600 mg/Tag. Die Behandlung kann mit einer Aufdosierung, wie in Tabelle 1 beschrieben, oder mit dreimal täglich 300 mg an Tag 1 begonnen werden.

Danach kann die Dosis abhängig von der individuellen Verträglichkeit und vom Ansprechen des Patienten weiter in Schritten von 300 mg/Tag alle 2–3 Tage auf eine maximale Dosis von 3.600 mg/Tag erhöht werden. Bei einzelnen Patienten kann eine langsamere Aufdosierung notwendig sein.

Die Mindestzeit bis zum Erreichen einer Tagesdosis von 1.800 mg beträgt 1 Woche, bis zum Erreichen einer Tagesdosis von 2.400 mg insgesamt 2 Wochen und bis zum Erreichen einer Tagesdosis von 3.600 mg insgesamt 3 Wochen. Dosierungen von bis zu 4.800 mg/Tag wurden in offenen klinischen Langzeitstudien gut vertragen.

Die Tagesgesamtdosis sollte auf drei Einzelgaben verteilt werden. Der zeitliche Abstand zwischen den Einzelgaben sollte 12 Stunden nicht überschreiten, um das Auftreten von erneuten Krämpfen zu vermeiden.

Kinder ab 6 Jahren:

Die Anfangsdosis sollte bei 10 bis 15 mg/kg/Tag liegen. Die wirksame Dosis wird durch Aufdosierung über etwa 3 Tage erreicht. Die wirksame Gabapentin-Dosis liegt bei Kindern ab 6 Jahren bei 25 bis 35 mg/kg/Tag. Dosierungen von bis zu 50 mg/kg/Tag wurden in einer klinischen Langzeitstudie gut vertragen. Die Tagesgesamtdosis sollte auf drei Einzelgaben verteilt werden. Der Zeitabstand zwischen den Einzelgaben sollte 12 Stunden nicht überschreiten.

Zur Optimierung der Therapie ist eine Überwachung der Plasmakonzentration von Gabapentin nicht notwendig. Gabapentin kann in Kombination mit anderen Antiepileptika angewendet werden, ohne dass eine Änderung der Plasmakonzentration von Gabapentin oder der Serumkonzentration der anderen Antiepileptika zu befürchten ist.

Periphere neuropathische Schmerzen Erwachsene:

Die Therapie kann mit der in Tabelle 1 beschriebenen Dosistitration begonnen werden. Alternativ beträgt die Anfangsdosis 900 mg/Tag, verteilt auf drei gleiche Einzeldosen.

Danach kann die Dosis entsprechend der individuellen Verträglichkeit und des Ansprechens des Patienten weiter in Schritten von 300 mg/Tag alle 2–3 Tage auf eine maximale Dosis von 3.600 mg/Tag erhöht werden. Bei einzelnen Patienten kann eine langsamere Aufdosierung notwendig sein.

Die Mindestzeit bis zum Erreichen einer Dosis von 1.800 mg/Tag beträgt 1 Woche, bis zum Erreichen von 2.400 mg/Tag insgesamt 2 Wochen und bis zum Erreichen von 3.600 mg/Tag insgesamt 3 Wochen.

Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Gabapentin bei der Behandlung peripherer neuropathischer Schmerzen, wie schmerzhafte diabetische Neuropathie oder postherpetische Neuralgie, wurde in klinischen Studien nicht über mehr als 5 Monate untersucht. Ist bei einem Patienten mit neuropathischen Schmerzen eine Behandlungsdauer von mehr als 5 Monaten notwendig, soll der behandelnde Arzt den klinischen Zustand des Patienten überprüfen und über die Notwendigkeit einer zusätzlichen Therapie entscheiden.

Hinweise für alle Indikationsgebiete

Bei Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand, d. h., Patienten mit geringem Körpergewicht oder nach Organtransplantation etc., sollte die Dosis langsamer erhöht werden, entweder unter Verwendung niedrigerer Dosisstärken oder mit größeren Abständen zwischen den Dosiserhöhungen.

Anwendung bei älteren Patienten (über 65 Jahren)

Bei älteren Patienten kann eine Dosisanpassung aufgrund der nachlassenden Nierenfunktion im Alter erforderlich sein (siehe Tabelle 2). Schläfrigkeit, periphere Ödeme und Asthenie können bei älteren Patienten häufiger auftreten.

Tabelle 2

| GABAPENTIN-DOSIERUNG BEI ERWACHSENEN MIT EINGESCHRÄNKTER NIERENFUNKTION | |
|--|--|
| Kreatinin-Clearance (ml/min) | Tagesgesamtdosis ^a (mg/Tag) |
| ≥ 80 | 900–3.600 |
| 50–79 | 600–1.800 |
| 30–49 | 300–900 |
| 15–29 | 150 ^b – 600 |
| < 15 ^c | 150 ^b – 300 |

^a Die Tagesgesamtdosis soll auf drei Einzeldosen verteilt werden. Die niedrigeren Dosierungen sind für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 79 ml/min).

^b 300 mg Gabapentin an jedem 2. Tag.

^c Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 15 ml/min sollte die Tagesdosis proportional zur Kreatinin-Clearance gekürzt werden (z. B. sollten Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 7,5 ml/min die halbe Tagesdosis von Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15 ml/min erhalten).

Gabapentin-Hormosan 100 mg/300 mg/400 mg Hartkapseln



Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird die in Tabelle 2 auf Seite 1 beschriebene Dosisanpassung empfohlen. Dies gilt auch für Hämodialyse-Patienten. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz können Gabapentin-Hormosan 100 mg Hartkapseln gegeben werden, um den Dosierungsempfehlungen zu folgen.

Anwendung bei Hämodialyse-Patienten

Zur Erstbehandlung von Hämodialyse-Patienten mit Anurie, die bisher nie Gabapentin erhalten haben, wird eine Anfangsdosierung von 300 bis 400 mg Gabapentin, anschließend nach einer jeweils 4-stündigen Hämodialyse eine Dosis von 200 bis 300 mg Gabapentin empfohlen. An dialysefreien Tagen sollte keine Behandlung mit Gabapentin erfolgen.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, die sich einer Hämodialyse unterziehen, richtet sich die Gabapentin-Erhaltungsdosis nach den Dosierungsempfehlungen in Tabelle 2 auf Seite 2. Zusätzlich zur Erhaltungsdosis wird die Anwendung von 200 bis 300 mg Gabapentin nach jeder 4-stündigen Hämodialyse empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen 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

Über suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurde bei Patienten, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden, berichtet. Eine Metaanalyse randomisierter, placebo-kontrollierter Studien mit Antiepileptika zeigte auch ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten. Der Mechanismus für die Auslösung dieser Nebenwirkung ist nicht bekannt und die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos bei der Einnahme von Gabapentin nicht aus.

Deshalb sollten Patienten hinsichtlich Anzeichen von Suizidgedanken und suizidalen Verhaltensweisen überwacht und eine geeignete Behandlung in Erwägung gezogen werden. Patienten (und deren Betreuer) sollte geraten werden, medizinische Hilfe einzuholen, wenn Anzeichen für Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

Kommt es bei einem Patienten während der Behandlung mit Gabapentin zu einer akuten Pankreatitis, ist das Absetzen der Behandlung in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.8).

Obwohl es keine Hinweise auf Rebound-Anfälle unter Gabapentin gibt, kann das abrupte Absetzen von Antikonvulsiva bei epileptischen Patienten einen Status epilepticus hervorrufen (siehe Abschnitt 4.2). Wie bei anderen Antiepileptika kann es bei manchen Patienten unter Gabapentin zu einer erhöhten Anfallshäufigkeit oder zum Auftreten neuer Anfallsarten kommen.

Wie bei anderen Antiepileptika zeigten Versuche bei therapierefraktären Patienten, die mit mehr als einem Antiepileptikum behandelt werden, gleichzeitig gegebene Antiepileptika abzusetzen, um so eine Monotherapie mit Gabapentin zu erreichen, eine geringe Erfolgsrate.

Gabapentin gilt als nicht wirksam bei primär generalisierten Anfällen, z.B. Absencen, und kann diese bei manchen Patienten verstärken. Gabapentin sollte deshalb bei Patienten mit gemischten Anfällen, einschließlich Absencen, mit Vorsicht angewendet werden.

Systematische Untersuchungen mit Gabapentin bei Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter wurden nicht durchgeführt. In einer doppelblinden Studie mit Patienten mit neuropathischen Schmerzen kam es bei einem etwas höheren Anteil der Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter im Vergleich zu jüngeren Patienten zu Schläfrigkeit, peripheren Ödemen und Asthenie. Abgesehen von diesen Ergebnissen liefern klinische Untersuchungen in dieser Altersgruppe keine Hinweise darauf, dass sich das Nebenwirkungsprofil von dem jüngerer Patienten unterscheidet.

Die Auswirkungen einer Langzeitanwendung (über mehr als 36 Wochen) von Gabapentin auf die Lernfähigkeit, Intelligenz und Entwicklung von Kindern und Jugendlichen wurden nicht ausreichend untersucht. Deshalb ist der Nutzen der Langzeitanwendung gegen die möglichen Risiken der Behandlung abzuwägen.

Hypersensitivitätssyndrom (DRESS-Syndrom, Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms; arzneimittelinduzierter Hautausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen)

Bei Patienten, die antiepileptische Arzneimittel wie Gabapentin einnehmen, wurden schwere, lebensbedrohliche Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet, wie arzneimittelinduzierter Hautausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) (siehe Abschnitt 4.8).

Es ist wichtig zu beachten, dass frühe Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion, wie Fieber oder Lymphadenopathie, in Erscheinung treten können, obwohl kein Hautausschlag erkennbar ist. Bei Auftreten derartiger Anzeichen oder Symptome sollte der Patient sofort untersucht werden. Gabapentin sollte abgesetzt werden, falls für die Anzeichen oder Symptome keine alternative Ursache gefunden werden kann.

Schwindelgefühl und Somnolenz, Verlust des Bewusstseins, Verwirrtheit und geistige Beeinträchtigung

In Zusammenhang mit einer Gabapentin-Behandlung traten Schwindelgefühl und Somnolenz auf, wodurch es bei älteren Patienten häufiger zu einer versehentlichen Verletzung (Sturz) kommen kann. Nach der Markteinführung ist zudem über Verwirrtheit, Verlust des Bewusstseins und geistige Beeinträchtigung berichtet worden. Die Patienten sollten deshalb angewiesen werden, vorsichtig zu sein, bis sie mit den möglichen Wirkungen des Arzneimittels vertraut sind.

Laboruntersuchungen

Bei der semiquantitativen Bestimmung von Gesamteiweiß im Urin mittels Teststreifenverfahren kann es zu falsch-positiven Ergebnissen kommen. Es wird deshalb empfohlen, ein mit diesem Verfahren erhaltenes positives Testergebnis durch Methoden, die auf anderen Analyseverfahren, wie z.B. der Biuret-Methode, der Turbidimetrie oder der Farbstoffbindung, basieren, zu verifizieren oder diese alternativen Bestimmungsmethoden grundsätzlich anzuwenden.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In einer Studie mit gesunden Probanden (N = 12), die eine 60-mg-Retardkapsel Morphin 2 Stunden vor der Einnahme von 600 mg Gabapentin als Kapsel erhalten hatten, erhöhte sich die mittlere AUC von Gabapentin im Vergleich zur alleinigen Gabe von Gabapentin ohne Morphin um 44 %. Die Patienten sollten deshalb sorgfältig auf Zeichen einer Dämpfung des ZNS, wie Schläfrigkeit, überwacht und die Dosis von Gabapentin oder Morphin sollte entsprechend gesenkt werden.

Es wurden keine Wechselwirkungen zwischen Gabapentin und Phenobarbital, Phenytoin, Valproinsäure und Carbamazepin beobachtet.

Die Steady-State-Pharmakokinetik von Gabapentin ist bei Gesunden und Epilepsiepatienten, die diese Antiepileptika anwenden, ähnlich.

Die gleichzeitige Anwendung von Gabapentin mit oralen Kontrazeptiva, die Norethisteron- und/oder Ethinylestradiol enthalten, hat keinen Einfluss auf die Steady-State-Pharmakokinetik der beiden Substanzen.

Die gleichzeitige Verabreichung von Gabapentin und Magnesium- oder Aluminiumhaltigen Antazida reduziert die Bioverfügbarkeit von Gabapentin um bis zu 24 %. Es wird deshalb empfohlen, Gabapentin frühestens 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 ist klinisch wahrscheinlich nicht relevant.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Risiken in Bezug auf Epilepsie und Antiepileptika im Allgemeinen

Das Risiko für Geburtsschäden ist bei Kindern von Frauen, die mit einem Antiepileptikum behandelt werden, um den Faktor 2 bis 3 erhöht. Am häufigsten kommt es zu Lippen-Gaumenspalten, Fehlbildungen im Herz-Kreislauf-System und Neuralrohrdefekten. Die gleichzeitige Anwendung mehrerer Antiepileptika kann mit einem höheren Risiko für angeborene Fehlbildungen verbunden

sein als die Monotherapie, so dass eine Monotherapie vorgezogen werden sollte, wann immer dies möglich ist. Frauen, bei denen der Eintritt einer Schwangerschaft wahrscheinlich ist oder die im gebärfähigen Alter sind, sollten von einem Facharzt beraten werden. Bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, ist die Notwendigkeit der antiepileptischen Behandlung zu überprüfen. Die antiepileptische Therapie darf nicht abrupt abgebrochen werden, da dies zu zwischenzeitlichem Auftreten von Anfällen mit ernststen Folgen für Mutter und Kind führen könnte. In seltenen Fällen wurde eine Entwicklungsverzögerung bei Kindern von Müttern mit Epilepsie beobachtet. Es ist nicht möglich herauszufinden, ob die Entwicklungsverzögerung auf genetische oder soziale Faktoren, die Epilepsie der Mutter oder auf die antiepileptische Behandlung zurückzuführen ist.

Risiken in Bezug auf Gabapentin Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Gabapentin bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Gabapentin sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der potenzielle Nutzen für die Mutter überwiegt eindeutig das 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, zum einen aufgrund der Epilepsie selbst, zum anderen aufgrund der jeweiligen Begleitmedikation mit anderen Antiepileptika während der Schwangerschaften, über die Berichte vorliegen.

Stillzeit

Gabapentin wird in die Muttermilch ausgeschieden. Da Auswirkungen auf den gestillten Säugling nicht ausgeschlossen werden können, ist bei der Gabe von Gabapentin an stillende Mütter Vorsicht geboten. Gabapentin sollte bei stillenden Müttern nur angewendet werden, wenn der Nutzen die Risiken eindeutig überwiegt.

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

Gabapentin hat einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Gabapentin wirkt auf das zentrale Nervensystem und kann zu Benommenheit, Schwindel oder ähnlichen Symptomen führen. Selbst bei leichter oder mäßiger Ausprägung können diese unerwünschten Wirkungen bei Patienten, die ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen, gefährlich sein. Dies gilt vor allem zu Beginn der Behandlung und nach einer Dosiserhöhung.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die in klinischen Studien zur Epilepsie (Zusatz- oder Monotherapie) und zu neuropathischen Schmerzen

beobachtet wurden, sind nachfolgend nach Organklasse und Häufigkeit aufgelistet:

| | |
|--------------|----------------------------|
| Sehr häufig | (≥ 1/10) |
| Häufig | (≥ 1/100 bis < 1/10) |
| Gelegentlich | (≥ 1/1.000 bis < 1/100) |
| Selten | (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000) |
| Sehr selten | (< 1/10.000) |

Trat eine Nebenwirkung in den einzelnen klinischen Studien mit einer unterschiedlichen Häufigkeit auf, so wird sie entsprechend dem jeweils häufigsten Auftreten aufgeführt.

Weitere Nebenwirkungen, die nach Markteinführung berichtet wurden, sind im Folgenden mit der Häufigkeitsangabe „Nicht bekannt“ (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) kursiv aufgeführt.

In den einzelnen Häufigkeitsgruppen sind die Nebenwirkungen nach abnehmender Schwere angegeben.

Siehe Tabelle Nebenwirkungen auf Seite 4 und 5.

Unter der Behandlung mit Gabapentin wurde über Fälle einer akuten Pankreatitis berichtet. Der Kausalzusammenhang mit Gabapentin ist unklar (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Hämodialyse-Patienten aufgrund von Nierenversagen im Endstadium wurde über Myopathie mit erhöhten Kreatinkinase-Spiegeln berichtet.

Atemwegsinfektionen, Otitis media, Krampfanfälle und Bronchitis wurden nur in klinischen Studien mit Kindern dokumentiert. In klinischen Studien mit Kindern wurde außerdem häufig aggressives Verhalten und Hyperkinesie beobachtet.

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine akute lebensbedrohliche Toxizität wurde nach Überdosierung mit bis zu 49 g Gabapentin nicht beobachtet. Zu den Symptomen einer Überdosierung zählten Schwindel, Doppelsehen und undeutliches Sprechen, Benommenheit, Lethargie und leichter Durchfall. Alle Patienten erholten sich vollständig nach Durchführung unterstützender Maßnahmen. Die verminderte Gabapentin-Resorption bei höheren Dosen kann auch zu einer eingeschränkten Resorption zum Zeitpunkt der Überdosierung führen und somit auch die Toxizität verringern.

Eine Gabapentin-Überdosierung kann, insbesondere in Kombination mit anderen ZNS-dämpfenden Arzneimitteln, zum Koma führen.

Obwohl Gabapentin durch Hämodialyse entfernt werden kann, ist diese erfahrungsgemäß normalerweise nicht erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Einschränkung

der Nierenfunktion kann eine Hämodialyse jedoch angezeigt sein.

Eine orale letale Gabapentin-Dosis wurde bei Mäusen und Ratten, die Dosen von bis zu 8.000 mg/kg erhielten, nicht ermittelt. Zeichen einer akuten Toxizität bei Tieren umfassen Ataxie, erschwerte Atmung, Ptosis, Hypoaktivität oder Erregung.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Antiepileptika
ATC-Code: N03AX12

Der präzise Wirkmechanismus von Gabapentin ist unbekannt.

Gabapentin ist strukturell mit dem Neurotransmitter GABA (Gammaaminobuttersäure) verwandt, aber sein Wirkmechanismus unterscheidet sich von dem verschiedener anderer Wirkstoffe, die mit GABA-Synapsen in Wechselwirkung treten, einschließlich Valproat, Barbituraten, Benzodiazepinen, GABA-Transaminase-Hemmern, GABA-Aufnahme-Hemmern, GABA-Agonisten und GABA-Prodrugs. In-vitro-Untersuchungen mit radioaktiv markiertem Gabapentin führten zur Entdeckung einer neuen Peptidbindungsstelle im Gehirngewebe, einschließlich Neocortex und Hippocampus der Ratte, die mit der antikonvulsiven und analgetischen Wirkung von Gabapentin und strukturell verwandten Substanzen in Zusammenhang stehen könnte. Als Bindungsstelle von Gabapentin wurden die α_2 -delta-Untereinheiten von spannungsabhängigen Kalziumkanälen identifiziert.

In klinisch relevanten Konzentrationen bindet Gabapentin nicht an andere, häufig vorkommende Arzneimittel- oder Neurotransmitterrezeptoren im Gehirn, einschließlich GABA_A-, GABA_B-, Benzodiazepin-, Glutamat-, Glycin- oder N-Methyl-d-Aspartat-Rezeptoren.

In vitro interagiert Gabapentin nicht mit Natriumkanälen und unterscheidet sich damit von Phenytoin und Carbamazepin. Gabapentin mindert in einigen Testsystemen in vitro zum Teil das Ansprechen auf den Glutamat-Agonisten N-Methyl-d-Aspartat (NMDA), aber nur in Konzentrationen über 100 μ M, die in vivo nicht erreicht werden. Gabapentin führt in vitro zu einer leicht verringerten Freisetzung von Monoamin-Neurotransmittern. Bei Ratten steigert die Gabe von Gabapentin den Umsatz von GABA in verschiedenen Hirnregionen in ähnlicher Weise wie Valproatnatrium, jedoch in anderen Regionen des Gehirns. Die Bedeutung dieser verschiedenen Wirkungen von Gabapentin auf die antikonvulsive Wirkung muss noch geklärt werden. Im Tiermodell gelangt Gabapentin rasch ins Gehirn und verhindert Anfälle, die durch maximalen Elektroschock oder chemische Konvulsiva, einschließlich Hemmstoffe der GABA-Synthese, ausgelöst werden, und in genetischen Anfallsmodellen.

Eine klinische Studie zur Zusatztherapie bei pädiatrischen Patienten mit partiellen Anfällen im Alter von 3 bis 12 Jahren zeigte einen numerischen, aber statistisch nicht signifikanten Unterschied bezogen auf die Res-

Tabelle Nebenwirkungen

| Organsystem | Nebenwirkungen |
|---|---|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | |
| Sehr häufig: | Virusinfektionen. |
| Häufig: | Pneumonie, Atemwegsinfektionen, Harnwegsinfektionen, sonstige Infektionen, Otitis media. |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | |
| Häufig: | Leukopenie. |
| Nicht bekannt: | Thrombozytopenie. |
| Erkrankungen des Immunsystems | |
| Gelegentlich: | allergische Reaktionen (z. B. Urtikaria). |
| Nicht bekannt: | <i>Hypersensitivitätssyndrom (eine systemische Reaktion mit unterschiedlicher Erscheinungsform, die Fieber, Ausschlag, Hepatitis, Lymphadenopathie, Eosinophilie und gelegentlich andere Anzeichen und Symptome einschließen kann).</i> |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | |
| Häufig: | Appetitlosigkeit, gesteigerter Appetit. |
| Gelegentlich: | Hyperglykämie (am häufigsten bei Diabetikern beobachtet). |
| Selten: | Hypoglykämie (am häufigsten bei Diabetikern beobachtet). |
| Nicht bekannt: | Hyponatriämie. |
| Psychiatrische Erkrankungen | |
| Häufig: | Feindseligkeit, Verwirrung und emotionale Labilität, Depression, Angst, Nervosität, Denkstörungen. |
| Nicht bekannt: | Halluzinationen. |
| Erkrankungen des Nervensystems | |
| Sehr häufig: | Somnolenz, Schwindel, Ataxie. |
| Häufig: | Krampfanfälle, Hyperkinesie, Dysarthrie, Amnesie, Tremor, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Missempfindungen, wie Parästhesien, Hypästhesie, Koordinationsstörungen, Nystagmus, verstärkte, abgeschwächte oder fehlende Reflexe. |
| Gelegentlich: | Hypokinesie, geistige Beeinträchtigungen. |
| Selten: | Verlust des Bewusstseins. |
| Nicht bekannt: | <i>Bewegungsstörungen (z. B. Chorea, choreoathetose, Dyskinesie, Dystonie).</i> |
| Augenerkrankungen | |
| Häufig: | Sehstörungen, wie Amblyopie, Diplopie. |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | |
| Häufig: | Vertigo. |
| 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 Gastrointestinaltrakts | |
| Häufig: | Erbrechen, Übelkeit, Zahnanomalien, Gingivitis, Diarrhö, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Obstipation, Mund- und Rachentrockenheit, Flatulenz. |
| Nicht bekannt: | Pankreatitis. |
| Leber- und Gallenerkrankungen | |
| Nicht bekannt: | Hepatitis, Gelbsucht. |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | |
| Häufig: | Gesichtsödeme, Purpura (am häufigsten beschrieben als Blutergüsse infolge eines physischen Traumas), Hautausschlag, Pruritus, Akne. |
| Nicht bekannt: | <i>Stevens-Johnson-Syndrom, Angioödem, Erythema multiforme, Alopezie, DRESS-Syndrom (arzneimittelinduzierter Hautausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen; siehe Abschnitt 4.4).</i> |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | |
| 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. |

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle Nebenwirkungen

| Organsystem | Nebenwirkungen |
|---|--|
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | |
| Sehr häufig: | Erschöpfung, Fieber. |
| Häufig: | periphere Ödeme, anormaler Gang, Asthenie, Schmerzen, Unwohlsein, Grippeyndrom. |
| Gelegentlich: | Generalisierte Ödeme, Sturz. |
| Nicht bekannt: | Absetzerscheinungen (vor allem Angst, Schlaflosigkeit, Übelkeit, Schmerzen, Schwitzen), Brustschmerz. Plötzliche Todesfälle mit ungeklärter Ursache wurden gemeldet, bei denen ein Kausalzusammenhang mit Gabapentin nicht festgestellt wurde. |
| Untersuchungen | |
| Häufig: | verminderte Zahl weißer Blutkörperchen, Gewichtszunahme. |
| Gelegentlich: | Erhöhte Werte in Leberfunktionstests SGOT (AST), SGPT (ALT) und Bilirubin. |
| Nicht bekannt: | Blutzuckerschwankungen bei Diabetikern, Blut-Kreatinphosphokinase erhöht. |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | |
| Häufig: | unfallbedingte Verletzungen, Knochenbrüche, Hautabschürfungen. |

ponderrate von 50 % zugunsten der mit Gabapentin behandelten Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe. Zusätzlich durchgeführte Post-hoc-Analysen der Response-Raten, bezogen auf das Alter der Patienten, ergaben keinen statistisch signifikanten Effekt des Alters, weder als kontinuierliche noch als dichotome Variable (Altersgruppen: 3–5 und 6–12 Jahre). Die Daten aus dieser Post-hoc-Analyse sind in der untenstehenden Tabelle Response zusammengefasst.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe werden Spitzenkonzentrationen von Gabapentin im Plasma inner-

halb von 2–3 Stunden erreicht. Tendenziell nimmt die Bioverfügbarkeit von Gabapentin (Anteil der resorbierten Dosis) mit zunehmender Dosis ab. Die absolute Bioverfügbarkeit von 300 mg Gabapentin in der Kapselformulierung beträgt etwa 60 %. Nahrung, einschließlich sehr fettreicher Nahrung, hat keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Gabapentin.

Die Pharmakokinetik von Gabapentin bleibt bei wiederholter Gabe unverändert. Obwohl die Plasmakonzentrationen von Gabapentin in klinischen Studien gewöhnlich zwischen 2 µg/ml und 20 µg/ml lagen, erlauben diese keinen Aufschluss über die Sicherheit und Wirksamkeit. Die pharmakokinetischen Parameter sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Verteilung

Gabapentin wird nicht an Plasmaproteine gebunden. Das Verteilungsvolumen beträgt 57,7 Liter. Bei Patienten mit Epilepsie betragen die Gabapentin-Konzentrationen in der Zerebrospinalflüssigkeit etwa 20 % der entsprechenden minimalen Steady-State-Plasmakonzentrationen. Gabapentin findet sich in der Milch stillender Frauen.

Metabolismus

Es gibt keinen Hinweis auf eine Metabolisierung von Gabapentin beim Menschen. Gabapentin führt nicht zu einer Enzyminduktion der für die Metabolisierung von Arzneimitteln verantwortlichen mischfunktionellen Oxidasen der Leber.

Elimination

Gabapentin wird ausschließlich unverändert über die Nieren 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 Plasma-Clearance von Gabapentin gemindert. Eliminationskonstante, 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 bei Hämodialyse-Patienten wird eine Dosisanpassung 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. Im Allgemeinen entsprechen die Plasmakonzentrationen von Gabapentin bei Kindern > 5 Jahren bei 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.

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

* Das modifizierte Intent-to-treat-Kollektiv war definiert als alle Patienten, die randomisiert die Studienmedikation erhalten hatten und bei denen sowohl für die Baseline- als auch für die doppelblinde Studienphase auswertbare Anfallstagebücher über 28 Tage vorlagen

Tabelle 3

| Zusammenfassung der mittleren (% CV) Steady-State-Pharmakokinetik von Gabapentin bei 3-mal täglicher Gabe (in 8-stündigem Abstand) | | | | | | |
|--|----------------|-----------------|-----------------|------|------------|------|
| 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) |
| $t_{1/2}$ (h) | 5,2 | (12) | 10,8 | (89) | 10,6 | (41) |
| AUC (0–8) | 24,8 | (24) | 34,5 | (34) | 51,4 | (27) |
| µg · h/ml | | | | | | |
| Ae % (%) | NA | NA | 47,2 | (25) | 34,4 | (37) |

C_{max} = maximale Steady-State-Plasmakonzentration

t_{max} = Zeit bis zum Erreichen der C_{max}

$t_{1/2}$ = Eliminationshalbwertszeit

AUC(0–8) = Fläche unter der Konzentrations-Zeitkurve im Steady State in der Zeit von 0–8 Stunden nach Gabe

Ae % = Anteil der in der Zeit von 0–8 Stunden nach Gabe unverändert mit dem Urin ausgeschiedenen Menge

NA = nicht verfügbar

Gabapentin-Hormosan 100 mg/300 mg/400 mg Hartkapseln



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, wie Ae %, CL/F, Vd/F, eine Nicht-Linearität verleiht. Die Eliminationspharmakokinetik (pharmakokinetische Parameter, die F nicht beinhalten, wie z. B. CLr und $t_{1/2}$), lässt sich am besten durch eine lineare Pharmakokinetik beschreiben. Die Steady-State-Plasmakonzentrationen von Gabapentin lassen sich von den Daten nach Gabe von Einzeldosen ableiten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Kanzerogenität

Gabapentin wurde über 2 Jahre Mäusen in Dosen von 200, 600 und 2.000 mg/kg/Tag und Ratten in Dosen von 250, 1.000 und 2.000 mg/kg/Tag über die Nahrung verabreicht. Eine statistisch signifikante Erhöhung der Inzidenz von Azinuszelltumoren im Pankreas wurde nur bei männlichen Ratten in der höchsten Dosisstufe beobachtet. Die maximalen Gabapentin-Plasmakonzentrationen liegen bei Ratten bei Gabe von 2.000 mg/kg Gabapentin täglich um den Faktor 10 höher als die Plasmakonzentrationen, die sich beim Menschen mit einer Tagesdosis von 3.600 mg erzielen lassen. Bei den Pankreas-Azinuszelltumoren der männlichen Ratten handelt es sich um Tumoren geringer Malignität, die keinen Einfluss auf die Überlebenszeit hatten, nicht metastasierten oder in das umliegende 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 Potenzial. Es erwies sich in In-vitro-Standardtests unter Verwendung von Bakterien- oder Säugetierzellen als nicht mutagen. Gabapentin induzierte weder in vitro noch in vivo strukturelle Chromosomenaberrationen in Säugetierzellen und führte nicht zur Mikronukleus-Bildung im Knochenmark von Hamstern.

Beeinträchtigung der Fertilität

Unerwünschte Wirkungen auf die Fertilität oder Reproduktion bei Ratten wurden bei Dosen bis zu 2.000 mg/kg/Tag (etwa das 5-Fache der maximalen Tagesdosis beim Menschen auf der Basis mg/m²-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. 25-Fache der Tagesdosis von 3.600 mg beim Menschen erhielten (das 4-, 5- bzw. 8-Fache der Tagesdosis beim Menschen auf mg/m²-Basis).

Gabapentin induzierte eine verzögerte Knochenbildung des Schädels, der Wirbelsäule sowie der Vorder- und Hinterbeine bei Nagern, was auf eine Wachstumsverzögerung beim Fötus hindeutet. Zu diesen Wirkungen kam es unter oraler Gabe von 1.000 bzw.

3.000 mg/kg/Tag an trächtige Mäuse während der Organogenese und von 500, 1.000 bzw. 2.000 mg/kg an Ratten vor und während der Paarung und während der gesamten Trächtigkeit. Diese Dosen entsprechen in etwa dem 1- bis 5-Fachen der Tagesdosis von 3.600 mg beim Menschen auf mg/m²-Basis.

Bei trächtigen Mäusen wurde bei Gabe von 500 mg/kg/Tag (etwa die Hälfte der Tagesdosis beim Menschen auf mg/m²-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 2.000 mg/kg/Tag, in einer Teratogenitätsstudie bei Gabe von 1.500 mg/kg/Tag sowie in einer Peri- und Postnatalstudie bei Gabe von 500, 1.000 und 2.000 mg/kg/Tag. Die Relevanz dieser Ergebnisse ist nicht bekannt, sie wurden jedoch mit Entwicklungsverzögerungen in Zusammenhang gebracht. Diese Dosen entsprechen ebenfalls etwa dem 1- bis 5-Fachen der Dosis beim Menschen von 3.600 mg auf mg/m²-Basis.

In einer Teratogenitätsstudie an Kaninchen wurde bei Gabe von Tagesdosen von 60, 300 und 1.500 mg/kg während der Organogenese eine erhöhte Inzidenz von Postimplantationsverlusten beobachtet. Diese Dosen entsprechen in etwa dem 1/4- bis 8-Fachen der Tagesdosis von 3.600 mg beim Menschen auf mg/m²-Basis.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Talkum

Kapselhülle

Gabapentin-Hormosan 100 mg Hartkapseln
Titandioxid (E 171)
Gelatine

Gabapentin-Hormosan 300 mg Hartkapseln

Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172)
Gelatine

Gabapentin-Hormosan 400 mg Hartkapseln

Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)
Gelatine

Druckfarbe

Schellack (Ph. Eur.)
Eisen(II, III)-oxid (E 172)
Propylenglykol

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Den Blister im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Hartkapseln sind in PVC/Aluminium-Blisterpackungen verpackt.

Gabapentin-Hormosan 100 mg:
20, 50, 100 und 200 Hartkapseln
Gabapentin-Hormosan 300 mg:
50, 100 und 200 Hartkapseln
Gabapentin-Hormosan 400 mg:
50, 100 und 200 Hartkapseln

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

DOUBLE-E PHARMA LIMITED
7th Floor, Hume House, Ballsbridge,
Dublin 4,
IRELAND

Mitvertrieb

Hormosan Pharma GmbH
Wilhelmshöher Straße 106
60389 Frankfurt am Main
Tel. 0 69/47 87 30
Fax 0 69/47 87 316
E-Mail: info@hormosan.de
www.hormosan.de

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Gabapentin-Hormosan 100 mg Hartkapseln:
58851.00.00
Gabapentin-Hormosan 300 mg Hartkapseln:
58851.01.00
Gabapentin-Hormosan 400 mg Hartkapseln:
58851.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
6. April 2004

Datum der Verlängerung der Zulassung:
26. September 2008

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt