



1. Bezeichnung des Arzneimittels

Gabax 400 mg Hartkapseln

Wirkstoff: Gabapentin

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede 400 mg Hartkapsel enthält 400 mg Gabapentin.

Sonstige Bestandteile:

Jede Hartkapsel enthält u. a. Lactose (als Monohydrat).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Hartkapsel

Orange Hartgelatine kapseln, die ein weißes Pulver enthalten.

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, Art und Dauer der Anwendung

Zum Einnehmen.

Gabapentin kann unabhängig von den Mahlzeiten gegeben werden und sollte unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. einem Glas Wasser) eingenommen werden.

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

Epilepsie

Bei Epilepsie ist typischerweise eine Langzeittherapie notwendig. Die Dosierung wird vom behandelnden Arzt entsprechend der individuellen Verträglichkeit und Wirksamkeit festgelegt. Wenn nach Meinung des Arztes

eine Dosisreduktion, Beendigung der Therapie oder Umstellung auf ein anderes Arzneimittel erforderlich ist, sollte dies schrittweise über mindestens 1 Woche geschehen.

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 sollte auf drei Einzelgaben verteilt werden, der Zeitraum zwischen zwei aufeinander folgenden Gaben sollte nicht größer als 12 Stunden sein, um das Auftreten von zwischenzeitlichen Krämpfen zu vermeiden.

Kinder von 6 Jahren und älter:

Die Anfangsdosis sollte 10 bis 15 mg/kg/Tag betragen, 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 sollte auf drei Einzelgaben verteilt werden. Der maximale Zeitabstand zwischen zwei aufeinander folgenden Gaben sollte 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 angewendet 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 Anfangsdosis 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 sollte 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, z. B. geringem Körpergewicht, nach Organtransplantation usw., sollte 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 kann 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 sollte in drei Einzeldosen eingenommen werden. 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 sollte die Tagesdosis proportional zur Kreatinin-Clearance reduziert werden (z. B.: Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 7,5 ml/min sollten die halbe Tagesdosis von Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15 ml/min erhalten).



Anwendung bei Hämodialyse-Patienten

Zur Erstbehandlung von Hämodialyse-Patienten mit Anurie wird eine Aufsattdosis 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 sollte keine Behandlung mit Gabapentin erfolgen.

Für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, die der Hämodialyse unterliegen sollte 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.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Falls es unter der Behandlung mit Gabapentin zu einer akuten Pankreatitis kommen sollte, ist das Absetzen von Gabapentin in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.8).

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 therapieresistenten, 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.

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.

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.

Über suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurde bei Patienten, die mit Anti-

epileptika 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.

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.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Gabax 400 mg Hartkapseln nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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 sind daher sorgfältig auf Anzeichen einer ZNS-Depression wie z. B. Somnolenz zu beobachten, und die Gabapentin- oder Morphin-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 sollte deshalb im Abstand von mindestens 2 Stunden nach Einnahme eines solchen Antazidums eingenommen werden.

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 Schwangerschaft und Stillzeit

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 vorgezogen werden sollte, wann immer dies möglich ist.

Frauen, bei denen der Eintritt einer Schwangerschaft wahrscheinlich ist oder die sich im gebärfähigen Alter befinden, sollten fachärztlich beraten werden; bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, sollte die Notwendigkeit der antiepileptischen Behandlung überprüft werden. 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 sollte 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.

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

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 ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Wurde eine Nebenwirkung in verschiedenen Studien mit einer unterschiedlichen Häufigkeit erfasst, erfolgte die Einstufung entsprechend dem jeweils häufigsten Auftreten.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmender Schwere angegeben.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen:
Sehr häufig: Virusinfektionen
Häufig: Pneumonie, Infektionen der Atemwege, Harnwegsinfektionen, sonstige Infektionen, Otitis media

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:
Häufig: Leukopenie
Selten: Thrombozytopenie

Erkrankungen des Immunsystems:
Selten: Allergische Reaktionen (z. B. Urticaria)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:
Häufig: Anorexie, gesteigerter Appetit

Psychiatrische Erkrankungen:
Häufig: Feindseligkeit, Verwirrheitszustände und Affektlabilität, Depressionen, Angst, Nervosität, Denkstörungen
Selten: Halluzinationen

Sehr selten,
nicht bekannt: Anorgasmie

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
Selten: Bewegungsstörungen (z. B. Choreoathetose, Dyskinesie, Dystonie)

Augenerkrankungen:
Häufig: Sehstörungen wie z. B. Amblyopie, Diplopie

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:

Häufig: Schwindel
Selten: Tinnitus

Herzerkrankungen:
Selten: 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, Diarrhoe, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Obstipation, Trockenheit von Mund oder Rachen, Flatulenz
Selten: Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen:
Selten: Hepatitis, Ikterus

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Häufig: Gesichtssedeme, Purpura, zumeist beschrieben als Blutergüsse aufgrund eines physischen Traumas, Hautausschlag, Pruritus, Akne
Selten: Stevens-Johnson-Syndrom, Angioöedeme, Erythema multiforme, Alopezie

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Häufig: Arthralgie, Myalgie, Rückenschmerzen, Muskelzucken

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Häufig: Inkontinenz
Selten: akutes Nierenversagen

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

Häufig: Impotenz

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Sehr häufig: Ermüdung, Fieber
Häufig: periphere oder generalisierte Ödeme, anormaler Gang, Asthenie, Schmerzen, Unwohlsein, Grippe-symptome
Selten: Entzugserscheinungen (zumeist Angst, Schlaflosigkeit, Übelkeit, Schmerzen, Schwitzen), Brustschmerzen. Plötzliche Todesfälle mit ungeklärter Ursache wurden berichtet; ein Kausalzusammenhang zur Behandlung mit Gabapentin wurde nicht festgestellt.

Sehr häufig: Ermüdung, Fieber
Häufig: periphere oder generalisierte Ödeme, anormaler Gang, Asthenie, Schmerzen, Unwohlsein, Grippe-symptome
Selten: Entzugserscheinungen (zumeist 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, Gewichtszunahme
Selten: Fluktuation des Blutzuckerspiegels bei Diabetikern, erhöhte Werte in Leberfunktionstests

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen:

Häufig: unfallbedingte Verletzungen, Frakturen, Abschürfungen

Unter der Behandlung mit Gabapentin wurden Fälle von akuter Pankreatitis berichtet. Der Kausalzusammenhang mit Gabapentin ist unklar (siehe Abschnitt 4.4).

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.

4.9 Überdosierung

Eine akute, lebensbedrohliche Toxizität wurde für Patienten mit normaler Nierenfunktion bei Gabapentin-Überdosierung bis zu einer Dosis von 49 g nicht beobachtet. Symptome einer Überdosierung beinhalteten Schwindelgefühl, Doppeltsehen, undeutliche Sprache, Benommenheit, Lethargie und leichte Diarrhoe. 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.

Bei vier Patienten – von denen drei nach den entsprechenden Berichten an einer eingeschränkten Nierenfunktion litten – wurde das Auftreten eines Komas in Verbindung mit einer Gabapentin Überdosierung (teilweise zurückzuführen auf ungenügende Dosisanpassung) gemeldet. Für den vierten Patienten muß ein möglicher kausaler Zusammenhang mit der Begleitmedikation Quetiapin in Betracht gezogen werden.

Für Patienten, die unter einer eingeschränkten Nierenfunktion leiden und/oder hämodialysiert werden, wird eine Dosisanpassung empfohlen; außerdem sollte für Patienten, die hämodialysiert werden, während dialyse-freier Tage keine Behandlung mit Gabapentin erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

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

Der genaue Wirkmechanismus von Gabapentin ist nicht bekannt.

Gabapentin ist strukturell mit dem Neurotransmitter GABA (Gamma-Aminobuttersäure) verwandt, doch unterscheidet sich sein Wirkmechanismus von dem verschiedener anderer Wirkstoffe, die mit GABA-Synapsen interagieren, wie z. B. Valproat, Barbituraten, Benzodiazepinen, GABA-Transaminase-Hemmern, GABA-Aufnahmehemmern, GABA-Agonisten und GABA-Prodrugs. In-vitro-Untersuchungen mit ra-



dioaktiv markiertem Gabapentin haben eine bisher unbekannte Peptidbindungsstelle im Gehirngewebe einschließlich Neocortex und Hippocampus der Ratte gezeigt, die mit der antikonvulsiven und analgetischen Wirkung von Gabapentin und strukturverwandten Substanzen in Beziehung stehen könnte. Als Bindungsstelle für Gabapentin wurden die $\alpha_2\delta$ -Untereinheiten von spannungsabhängigen Calciumkanälen identifiziert.

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

In vitro interagiert Gabapentin nicht mit Natrium-Kanälen und unterscheidet sich dadurch von Phenytoin und Carbamazepin. Gabapentin senkt in einigen In-vitro-Testsystemen zum Teil das Ansprechen auf den Glutamat-Agonisten N-Methyl-d-Aspartat (NMDA), allerdings 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 erhöht die Gabe von Gabapentin den Umsatz von GABA in mehreren Hirnregionen in ähnlicher Weise wie Valproat-Natrium, wenn auch in anderen Regionen des Gehirns. Die Bedeutung dieser verschiedenen Wirkmechanismen von Gabapentin für die antikonvulsiven Wirkungen muss noch geklärt werden. Im Tiermodell tritt Gabapentin leicht ins Gehirn über und verhindert Anfälle, die durch maximalen Elektroschock oder chemische Konvulsiva einschließlich GABA-Synthesehemmer ausgelöst werden, ebenso in genetischen Anfallsmodellen.

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 % Response rate zugunsten der Gabapentingruppe im Vergleich zu Placebo. Zusätzliche „Post-Hoc“-Analysen der Response rate, 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 oben stehenden Tabelle zusammengefasst.

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. Obwohl die Plasmakonzentrationen von Gabapentin in klinischen Studien in der Regel zwischen 2 μ g/ml und 20 μ g/ml lagen, er-

Response (≥ 50 % Verbesserung), nach Behandlung und Alter MITT* Population

Altersgruppe	Placebo	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 Doppel-blind-Studienphase ein auswertbares Krampfanfalltagebuch über 28 Tage besaßen.

lauben die gemessenen Plasmakonzentrationen keinen Aufschluss über die Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit. Pharmakokinetische Parameter sind in Tabelle 3 aufgeführt.

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.

Metabolismus

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.

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 $T_{1/2}$) 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 Plasmakon-

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} (μ g/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)
$AUC_{(0-8)}$ (μ g \times h/ml)	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
Ae% (0/0)	n.b.	n.b.	47,2	(25)	34,4	(37)

C_{max} = maximale Steady-State-Plasmakonzentration

t_{max} = Zeitpunkt von C_{max}

$T_{1/2}$ = 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



zentrationen, 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 In-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/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. 25fache der Tagesdosis von 3600 mg beim Menschen erhielten (das Vier-, Fünf- bzw. Achtfache der Tagesdosis beim Menschen auf mg/m²-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/m²-Basis.

Bei trächtigen Mäusen wurden bei Gabe von 500 mg/kg/Tag (ungefähr 1/2 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 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/m²-Basis.

In einer Teratogenitätsstudie an Kaninchen wurde bei Gabe von Tagesdosen von 60, 300 und 1500 mg/kg während der Organo-

genese eine erhöhte Inzidenz von Postimplantationsverlusten beobachtet. Diese Dosen entsprechen in etwa dem 1/4- bis 8fachen der Tagesdosis von 3600 mg beim Menschen auf mg/m²-Basis.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Lactose-Monohydrat

Maisstärke

Talkum

Kapselhülle:

Gelatine

Eisenoxidhydrat (E 172)

Titandioxid (E 171)

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.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC-PVDC durchsichtige Blisterpackung/
Aluminiumfolie

50, 100 und 200 Hartkapseln

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Temmler Pharma GmbH & Co. KG
Temmlerstraße 2
35039 Marburg
Tel.: (0 64 21) 49 40
Fax: (0 64 21) 49 42 00

8. Zulassungsnummer

59117.02.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
21.04.2004

Datum der letzten Verlängerung:
31.05.2007

10. Stand der Information

Oktober 2009

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin