

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

GabaLiquid GeriaSan® 50 mg/ml  
Lösung zum Einnehmen

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jeder ml enthält 50 mg Gabapentin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:  
1,2 mg/ml Methyl-4-hydroxybenzoat (E218)  
0,6 mg/ml Ethyl-4-hydroxybenzoat (E214)  
3,8 mg/ml Kalium  
0,72 mg/ml Natrium

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Lösung zum Einnehmen

Klare, farblose Lösung.

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

Gabapentin ist als Zusatztherapie bei Erwachsenen, Jugendlichen 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.

GabaLiquid GeriaSan kann mit oder ohne Nahrung 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 (6 ml) einmal täglich	300 mg (6 ml) zweimal täglich	300 mg (6 ml) 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 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 (18 ml bis 72 ml). Die Behandlung kann durch Aufdosierung (siehe Tabelle 1) oder mit 3 Einzeldosen von jeweils 300 mg (6 ml) an Tag 1 begonnen werden. Abhängig vom Ansprechen des Patienten und der individuellen Verträglichkeit kann die Tagesdosis danach in 300 mg Schritten (6 ml) alle 2 bis 3 Tage bis zu einer maximalen Dosierung von 3600 mg Gabapentin pro Tag (72 ml) erhöht werden. Eine langsamere Aufdosierung von Gabapentin kann bei einzelnen Patienten angezeigt sein. Die Mindestzeit bis zum Erreichen einer Tagesdosis von 1800 mg (36 ml) beträgt 1 Woche, bis zum Erreichen einer Tagesdosis von 2400 mg (48 ml) insgesamt 2 Wochen und bis zum Erreichen einer Tagesdosis von 3600 mg (72 ml) insgesamt 3 Wochen. In offenen klinischen Langzeitstudien wurden Dosierungen von bis zu 4800 mg/Tag (96 ml) gut vertragen. Die Tagesgesamtdosis sollte auf 3 Einzeldosen verteilt werden, der Zeitraum zwischen 2 aufeinanderfolgenden Gaben sollte nicht größer als 12 Stunden sein, um das Auftreten von erneuten Krämpfen zu vermeiden.

**Kinder von 6 Jahren und älter**

Die Anfangsdosis sollte 10 bis 15 mg/kg Körpergewicht/Tag betragen, die wirksame Dosis wird durch Aufdosierung über einen Zeitraum von etwa 3 Tagen erreicht. Die wirksame Gabapentin-Dosis liegt bei Kindern im Alter von 6 Jahren und älter bei 25 bis 35 mg/kg Körpergewicht/Tag. Dosierungen bis zu 50 mg/kg Körpergewicht/Tag haben sich in einer klinischen Langzeitstudie als gut verträglich erwiesen. Die jeweilige Tagesgesamtdosis sollte auf 3 Einzeldosen verteilt werden. Der maximale Zeitabstand zwischen 2 aufeinanderfolgenden 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 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 Aufdosierung begonnen werden (siehe Tabelle 1). Alternativ

kann die Anfangsdosis 900 mg/Tag (18 ml) in 3 gleichen Einzeldosen betragen. Danach kann je nach Ansprechen des Patienten sowie nach individueller Verträglichkeit die Tagesdosis in 300 mg Schritten (6 ml) alle 2 bis 3 Tage bis zu einer maximalen Dosierung von 3600 mg/Tag (72 ml) erhöht werden. Für einzelne Patienten kann eine langsamere Aufdosierung von Gabapentin angezeigt sein. Die Mindestzeit bis zum Erreichen der Tagesdosis von 1800 mg (36 ml) beträgt 1 Woche, bis zum Erreichen der Tagesdosis von 2400 mg (48 ml) insgesamt 2 Wochen und bis zum Erreichen der Tagesdosis von 3600 mg (72 ml) 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. Bei der Verordnung von hohen Dosen GabaLiquid GeriaSan für Jugendliche oder Erwachsene mit geringem Körpergewicht (39 bis 50 kg) sollte der Arzt besonders vorsichtig sein, da bei diesen Patienten der Anteil an Propylenglycol, Acesulfam-K und Saccharin-Natrium die von der WHO empfohlene maximale Tagesdosis übersteigen kann.

Siehe Tabelle 2

Anwendung bei älteren Patienten (über 65 Jahre)

Bei älteren Patienten kann eine Dosisanpassung infolge der altersbedingt abnehmenden Nierenfunktion erforderlich sein (siehe Tabelle 3 auf Seite 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 3 beschriebene

Tabelle 2

		mg/kg Körpergewicht/Tag basierend auf der maximalen Dosis von 3600 mg		
	maximale Tagesdosis (WHO)	Durchschnittlicher 12-Jähriger	Person mit 39 kg Körpergewicht	Person mit 50 kg Körpergewicht
Acesulfam-K	15 mg/kg Körpergewicht/Tag	36,9 mg	33,5 mg	28,8 mg
Saccharin-Natrium	5 mg/kg Körpergewicht/Tag	6,5 mg	5,9 mg	5,0 mg
Propylenglycol	25 mg/kg Körpergewicht/Tag	64,6 mg	58,6 mg	50,4 mg

Dosisanpassung empfohlen. Dies gilt auch für Hämodialyse-Patienten.

Tabelle 3 – Gabapentin-Dosierung bei Erwachsenen mit eingeschränkter Nierenfunktion

Kreatinin-Clearance (ml/min)	Tagesgesamtdosis <sup>a</sup> (mg/Tag)
≥ 80	900 bis 3600 (18 bis 72 ml)
50 bis 79	600 bis 1800 (12 bis 36 ml)
30 bis 49	300 bis 900 (6 ml bis 18 ml)
15 bis 29	150 <sup>b</sup> bis 600 (3 ml bis 12 ml)
< 15 <sup>c</sup>	150 <sup>b</sup> bis 300 (3 ml bis 6 ml)

<sup>a</sup> Die Tagesgesamtdosis sollte in 3 Einzeldosen verabreicht werden. Die reduzierten Dosierungen sind für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 79 ml/min) bestimmt.

<sup>b</sup> Gabe von 300 mg (6 ml) Gabapentin an jedem 2. Tag.

<sup>c</sup> 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 Aufsättigungsdosis von 300 bis 400 mg (6 ml bis 8 ml), und anschließend nach einer jeweils 4-stündigen Hämodialyse die Einnahme von 200 bis 300 mg (4 ml bis 6 ml) 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 3 richten. Zusätzlich zur Erhaltungsdosis wird die Einnahme von 200 bis 300 mg Gabapentin nach jeder 4-stündigen Hämodialyse empfohlen.

#### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Methyl-4-hydroxybenzoat (E218), Ethyl-4-hydroxybenzoat (E214) oder einen der sonstigen Bestandteile.

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Über suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurde bei Patienten, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden, berichtet. Eine Metaanalyse randomisierter, placebokontrollierter 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 suizida-

lem Verhalten 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.

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 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. Absencen und kann diese Anfälle bei manchen Patienten verstärken. Daher ist bei der Anwendung von Gabapentin bei Patienten mit gemischten Anfällen einschließlich Absencen 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 potenziellen Risiken abgewogen werden.

#### 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.

#### 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 beruhendes Verfahren zu verifizieren, wie z.B. der Biuret-Methode, turbidimetrischer oder Farbstoffbindungs-Methoden, oder von vornherein diese alternativen Bestimmungsmethoden anzuwenden.

#### Weitere Warnhinweise

GabaLiquid GeriaSan enthält:

- Methyl-4-hydroxybenzoat (E218) und Ethyl-4-hydroxybenzoat (E214), die Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen können.
- Ein ml enthält 3,8 mg Kalium. Dies ist zu berücksichtigen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sowie Personen unter Kalium kontrollierter Diät.
- Ein ml enthält 0,72 mg Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarter) Diät.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In einer Studie an gesunden Probanden (n = 12), die eine 60 mg Retardkapsel Morphine 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 Morphindosis 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 magnesiumhaltigen 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 Fertilität, 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-Gaumen-Spalten, 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, und bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, sollte die Notwendigkeit der antiepileptischen Behandlung überprüft werden. Eine antiepileptische Therapie sollte nicht abrupt abgebrochen werden, da dies zum erneuten Auftreten von Anfällen mit möglicherweise ernsthaften Folgen für Mutter und Kind führen kann. 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 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 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, zum einen aufgrund der Epilepsie selbst, zum anderen 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 als die Risiken ist.

**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 potenzielle 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 ( $< 1/10.000$ ). 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 aufgeführt.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmender Schwere angegeben.

Organsystem	Nebenwirkungen
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
Sehr häufig	Virusinfektionen
Häufig	Pneumonie, Infektionen der Atemwege, Harnwegsinfektionen, sonstige Infektionen, Otitis media
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Häufig	Leukopenie
Nicht bekannt	<i>Thrombozytopenie</i>
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
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>
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Häufig	Anorexie, gesteigerter Appetit
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
Häufig	Feindseligkeit, Verwirrheitszustände und Affektlabilität, Depressionen, Angst, Nervosität, Denkstörungen
Nicht bekannt	<i>Halluzinationen</i>
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Sehr häufig	Somnolenz, Schwindelgefühl, Ataxie
Häufig	Krämpfe, Hyperkinesie, Dysarthrie, Amnesie, Tremor, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Misempfindungen wie z. B. Parästhesie, Hypästhesie, Koordinationsstörungen, Nystagmus, verstärkte, abgeschwächte oder fehlende Reflexe
Gelegentlich	Hypokinesie
Nicht bekannt	<i>Andere Bewegungsstörungen (z. B. Chorea, Chorea, Dyskinesie, Dystonie)</i>
<b>Augenerkrankungen</b>	
Häufig	Sehstörungen wie z. B. Amblyopie, Diplopie
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	
Häufig	Schwindel
Nicht bekannt	<i>Tinnitus</i>
<b>Herzerkrankungen</b>	
Gelegentlich	Palpitationen
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Häufig	Hypertonie, Vasodilatation
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Häufig	Dyspnoe, Bronchitis, Pharyngitis, Husten, Rhinitis
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Häufig	Erbrechen, Übelkeit, Zahnanomalien, Gingivitis, Diarrhoe, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Obstipation, Trockenheit von Mund oder Rachen, Flatulenz
Nicht bekannt	<i>Pankreatitis</i>
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
Nicht bekannt	<i>Hepatitis, Ikterus</i>

Fortsetzung Seite 4



## Fortsetzung Tabelle

Organsystem	Nebenwirkungen
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Häufig	Gesichtsödeme, Purpura, zumeist beschrieben als Blutergüsse aufgrund eines physischen Traumas, Hautausschlag, Pruritus, Akne
Nicht bekannt	<i>Stevens-Johnson-Syndrom, Angioödeme, Erythema multiforme, Alopezie, arzneimittelinduzierter Hautausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (siehe Abschnitt 4.4)</i>
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	
Häufig	Arthralgie, Myalgie, Rückenschmerzen, Muskelzucken
Nicht bekannt	<i>Rhabdomyolyse, Myoklonus</i>
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Nicht bekannt	<i>Akutes Nierenversagen, Inkontinenz</i>
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	
Häufig	Impotenz
Nicht bekannt	<i>Brusthypertrophie, Gynäkomastie</i>
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Sehr häufig	Ermüdung, Fieber
Häufig	Periphere Ödeme, anormaler Gang, Asthenie, Schmerzen, Unwohlsein, Grippe-symptome
Gelegentlich	Generalisierte Ödeme
Nicht bekannt	<i>Entzugserscheinungen (zumeist Angst, Schlaflosigkeit, Übelkeit, Schmerzen, Schwinden), Brustschmerzen. Plötzliche Todesfälle mit ungeklärter Ursache wurden berichtet, wobei ein Kausalzusammenhang zur Behandlung mit Gabapentin nicht festgestellt werden konnte.</i>
<b>Untersuchungen</b>	
Häufig	Herabgesetzte Leukozytenzahl, Gewichtszunahme
Gelegentlich	Erhöhte Werte in Leberfunktionstests SGOT (AST), SGPT (ALT) und Bilirubin
Nicht bekannt	<i>Fluktuation des Blutzuckerspiegels bei Diabetikern, Blut-Kreatinphosphokinase erhöht</i>
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	
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).

Bei Hämodialyse-Patienten aufgrund von Nierenversagen 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 über 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 folgende Meldesystem anzuzeigen.

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3  
D-53175 Bonn  
Website: <http://www.bfarm.de>

**4.9 Überdosierung**

Eine akute lebensbedrohliche Toxizität wurde bei Gabapentin-Überdosierung bis zu einer Dosis von 49 g nicht beobachtet. Symptome einer Überdosierung beinhalten 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.

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 beinhalten Ataxie, erschwerte Atmung, Ptose, Hypoaktivität oder Erregung.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN****5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Antiepileptika  
ATC-Code: N03AX12

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-Aufnahme-Hemmern, GABA-Agonisten und GABA-Prodrugs. *In-vitro*-Untersuchungen mit radioaktiv 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<sub>2</sub>-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<sub>A</sub>-, GABA<sub>B</sub>-, Benzodiazepin-, Glutamat-, Glycin- oder N-Methyl-d-Aspartat-Rezeptoren.

*In vitro* interagiert Gabapentin nicht mit Natriumkanälen und unterscheidet sich dadurch von Phenytoin und Carbamazepin. Gabapentin senkt in einigen *In-vitro*-Testsystemen zum Teil das Ansprechen auf den Glutamatagonisten N-Methyl-d-Aspartat (NMDA), allerdings nur in Konzentrationen über 100 µM, 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-Synthase-Hemmer ausgelöst werden, ebenso in genetischen Anfallsmodellen.

Eine klinische Studie zur Zusatztherapie partieller Krampfanfälle bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis 12 Jahren zeigte einen numerischen, aber nicht statistisch signifikanten Unterschied bei der 50%-Responder-Rate zugunsten der Gabapentin-Gruppe im Vergleich zu Placebo. Zusätzliche Post-hoc-Analysen der Responder-Rate, aufgeschlüsselt nach Alter, ließen keinen statistisch signifikanten Effekt des Alters erkennen, weder als kontinuier-

## INFECTOPHARM

GabaLiquid GeriaSan® 50 mg/ml  
Lösung zum Einnehmen

liche noch als dichotome Variable (Altersgruppe 3 bis 5 und 6 bis 12 Jahre).

Die Daten aus dieser Post-hoc-Analyse sind in der nachstehenden Tabelle zusammengefasst:

Response ( $\geq 50\%$ 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 bis 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 den Ausgangswert 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 2–3 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.

### 50 mg/ml Lösung zum Einnehmen

Es wurde eine Bioäquivalenzstudie zu GabaLiquid GeriaSan 50 mg/ml Lösung zum Einnehmen im Vergleich zu den 300-mg-Kapseln des Marktführers durchgeführt. Die im Folgenden aufgeführten Daten zeigen, dass die beiden Produkte bioäquivalent und mg für mg austauschbar sind.

GabaLiquid GeriaSan 50 mg/ml Lösung zum Einnehmen vs. Gabapentin 300 mg Hartkapseln

	AUC <sub>0–t</sub>	AUC <sub>0–inf</sub>	C <sub>max</sub>
Verhältnis <sup>1</sup>	96,88 %	96,99 %	99,20 %
90 % geometrisches CI <sup>2</sup>	90,69 % bis 103,50 %	90,99 % bis 103,38 %	91,61 % bis 107,41 %
VarK beim gleichen Probanden	13,68 %	13,22 %	16,51 %

<sup>1</sup> Berechnet mit Kleinstquadratmittelwerten nach der Formel:

$$\frac{e(\text{GabaLiquid GeriaSan} - \text{Gabapentin Hartkapseln})}{e} \times 100$$

<sup>2</sup> 90%-Konfidenzintervall für das geometrische Mittel mit In-transformierten Daten.

### 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 5–7 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<sub>1/2</sub>) 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 2 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 täglichen Gaben von 2000 mg/kg Gabapentin 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 Potenzial. 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 zur Mikronukleusbildung 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 5-Fache der maximal empfohlenen Tagesdosis beim Menschen auf der Basis mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche) nicht beobachtet.

### Teratogenität

Gabapentin führte im Vergleich zu Kontrollgruppen nicht zu einer erhöhten Inzidenz von Fehlbildungen bei Nachkommen von Mäusen, Ratten oder Kaninchen, die das bis zu 50-, 30- bzw. 25-Fache der Tagesdosis von 3600 mg beim Menschen erhielten (das 4-, 5-, bzw. 8-Fache der Tagesdosis beim Menschen auf mg/m<sup>2</sup>-Basis).

Gabapentin induzierte eine verzögerte Knochenbildung des Schädels, der Wirbel 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 5-Fachen der Tagesdosis von 3600 mg beim Menschen auf mg/m<sup>2</sup>-Basis.

Bei trächtigen Mäusen wurden bei Gabe von 500 mg/kg/Tag (ungefähr ½ der Tagesdosis beim Menschen auf mg/m<sup>2</sup>-Basis) keine teratogenen Wirkungen 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 ebenso in etwa dem 1- bis 5-Fachen der Tagesdosis von 3600 mg beim Menschen auf mg/m<sup>2</sup>-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 0,25- bis 8-Fachen der Tagesdosis von 3600 mg beim Menschen auf mg/m<sup>2</sup>-Basis.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Acesulfam-Kalium (E950)  
Saccharin-Natrium  
Propylenglycol (E1520)  
Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E218)  
Ethyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E214)  
Carmellose-Natrium (Ph.Eur.) (E950)  
Anis-Aroma  
Gereinigtes Wasser

### 6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

1 Jahr  
Haltbarkeit nach Anbruch: 1 Monat

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche: Braunglasflaschen (Typ III) mit 150 ml Füllvolumen.  
Packungsgröße: 150 ml oder 3 × 150 ml – Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.  
Verschluss: HDPE, EPE-Einlage, Originalitätsverschluss, kindergesicherte Schraubkappe.  
Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen: Körper aus LDPE, Kolben aus Polystyrol mit 10 ml Kapazität in 1 ml Schritten mit Zwischenmarkierungen alle 0,5 ml.  
Flaschenadapter: Polyethylen niederer Dichte.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Rosemont Pharmaceuticals Ltd.  
Rosemont House, Yorkdale Industrial Park  
Braithwaite Street  
LS11 9XE Leeds, West Yorkshire  
Vereinigtes Königreich

### Mitvertrieb:

INFECTOPHARM Arzneimittel und  
Consilium GmbH  
Von-Humboldt-Str. 1  
64646 Heppenheim  
Tel.: 062 52/95 70 00  
Fax: 062 52/95 88 44  
Internet: [www.infectopharm.com](http://www.infectopharm.com)  
E-Mail: [kontakt@infectopharm.com](mailto:kontakt@infectopharm.com)

DESITIN Arzneimittel GmbH  
Weg beim Jäger 214  
22335 Hamburg  
Tel.: 040/59 10 15 25  
Fax: 040/59 10 13 77

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

82765.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

03. Mai 2013

## 10. STAND DER INFORMATION

Juni 2015

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt