



## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Gabagamma® 600 mg Filmtabletten  
 Gabagamma® 800 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

### Gabagamma® 600 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 600 mg Gabapentin.

Sonstige Bestandteile:  
 Entölte Phospholipide aus Sojabohnen:  
 0,64 mg

### Gabagamma® 800 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 800 mg Gabapentin.

Sonstige Bestandteile:  
 Entölte Phospholipide aus Sojabohnen:  
 0,84 mg

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

### Gabagamma® 600 mg Filmtabletten

Weiß, kapselförmige Filmtablette mit auf einer Seite eingepprägtem Logo (600).

### Gabagamma® 800 mg Filmtabletten

Weiß, kapselförmige Filmtablette

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

#### Epilepsie

Gabapentin ist als Zusatztherapie bei Erwachsenen und Kindern von 6 Jahren und älter mit partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung indiziert (siehe Abschnitt 5.1).

Gabapentin ist als Monotherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen von 12 Jahren und älter mit partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung indiziert.

#### Behandlung von peripheren neuropathischen Schmerzen

Gabapentin ist zur Behandlung von peripheren neuropathischen Schmerzen wie schmerzhafter diabetischer Neuropathie und postherpetischer Neuralgie bei Erwachsenen indiziert.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

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

Tabelle 1

DOSIERUNGSTABELLE – INITIALE TITRATION		
Tag 1	Tag 2	Tag 3
300 mg einmal täglich	300 mg zweimal täglich	300 mg dreimal täglich

#### Beendigung der Therapie mit Gabapentin

Wenn Gabapentin abgesetzt werden muss, 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 3.600 mg/Tag. Die Behandlung kann durch Aufdosierung (siehe Tabelle 1) oder mit 3 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 bis 3 Tage bis zu einer maximalen Dosierung von 3.600 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 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. In offenen klinischen Langzeitstudien wurden Dosierungen von bis zu 4.800 mg/Tag gut vertragen. Die Tagesgesamtdosis sollte auf 3 Einzelgaben 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/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/Tag. Dosierungen bis zu 50 mg/kg/Tag haben sich in einer klinischen Langzeitstudie als gut verträglich erwiesen. Die jeweilige Tagesgesamtdosis sollte auf 3 Einzelgaben 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 Auf titrierung begonnen werden (siehe Tabelle 1). Alternativ kann die Anfangsdosis 900 mg/Tag in 3 gleichen Einzeldosen betragen. Danach kann je nach Ansprechen des Patienten sowie nach individueller Verträglichkeit die Tagesdosis in 300-mg-Schritten alle 2 bis

3 Tage bis zu einer maximalen Dosierung von 3.600 mg/Tag erhöht werden. Für einzelne Patienten kann eine langsamere Aufdosierung von Gabapentin angezeigt sein. Die Mindestzeit bis zum Erreichen der Tagesdosis von 1.800 mg beträgt 1 Woche, bis zum Erreichen der Tagesdosis von 2.400 mg insgesamt 2 Wochen und bis zum Erreichen der Tagesdosis von 3.600 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 100 mg Hartkapseln können bei Patienten mit Niereninsuffizienz gemäß den folgenden Dosierungsempfehlungen gegeben werden:

Tabelle 2

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

<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 Gabapentin an jedem 2. Tag.

<sup>c</sup> Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 15 ml/min sollte die Tagesdosis proportional zur Kreatinin-Clearance re-



duziert 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 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.

#### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Gabapentin kann mit oder ohne Nahrung gegeben werden und sollte unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit (z.B. einem Glas Wasser) eingenommen werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Soja, Erdnuss 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.

#### Akute Pankreatitis

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).

#### Anfälle

Auch wenn es bei Gabapentin keinerlei Hinweise auf Rebound-Anfälle gibt, kann das abrupte Absetzen von Antikonvulsiva bei Epilepsiepatienten einen Status epilepticus auslösen (siehe Abschnitt 4.2).

Wie bei anderen Antiepileptika kann es bei manchen Patienten unter Gabapentin zu einem Anstieg der Anfallshäufigkeit oder dem Auftreten neuer Anfallsarten kommen.

Wie auch bei anderen Antiepileptika zeigten Versuche, bei therapierefraktären, mit mehreren Antiepileptika behandelten Patienten die begleitenden Antiepileptika abzusetzen, um so eine Monotherapie mit Gabapentin zu erreichen, eine geringe Erfolgsrate.

Gabapentin gilt als nicht wirksam gegen primär generalisierte Anfälle wie z.B. 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.

#### Schwindelgefühl, Schläfrigkeit, Bewusstlosigkeit, Verwirrtheit und mentale Störungen

Eine Gabapentin-Behandlung wurde mit Schwindelgefühl und Schläfrigkeit in Verbindung gebracht, die das Auftreten von unfallbedingten Verletzungen (Sturz) bei älteren Patienten erhöhen könnten. Außerdem gibt es Berichte nach der Marktzulassung über Bewusstlosigkeit, Verwirrtheit und mentale Störungen. Daher sollte Patienten geraten werden, sich vorsichtig zu bewegen, bis sie mit den möglichen Wirkungen des Arzneimittels vertraut sind.

#### Gleichzeitige Anwendung mit Opioiden

Patienten, die gleichzeitig mit Opioiden behandelt werden müssen, sind sorgfältig auf Anzeichen einer Dämpfung des Zentralnervensystems (ZNS), wie z.B. Somnolenz, Sedierung oder Atemdepression, zu beobachten. Bei Patienten, die gleichzeitig mit Gabapentin und Morphin behandelt werden, kann eine Erhöhung des Gabapentinspiegels auftreten. Die Gabapentin- oder Opioiddosis ist entsprechend zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.5).

#### Anwendung bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre)

Systematische Untersuchungen mit Gabapentin bei Patienten von 65 Jahren und älter wurden nicht durchgeführt. In einer Doppelblindstudie an Patienten mit neuropathischen Schmerzen wurde bei Patienten von 65 Jahren und älter im Vergleich zu jüngeren Patienten eine leicht erhöhte Häufigkeit von Somnolenz, peripheren Ödemen und Asthenie beobachtet. Abgesehen von diesen Ergebnissen liefern klinische Untersuchungen bei dieser Altersgruppe keine Hinweise auf ein Nebenwirkungsprofil, das von dem bei jüngeren Patienten abweicht.

#### Kinder und Jugendliche

Die Auswirkungen einer Langzeitbehandlung (länger als 36 Wochen) mit Gabapentin auf die Lernfähigkeit, Intelligenz und Entwicklung von Kindern und Jugendlichen wurden nicht ausreichend untersucht. Der Nutzen einer solchen verlängerten Therapie muss daher gegen die potenziellen Risiken abgewogen werden.

#### Missbrauch und Abhängigkeit

In der „post-marketing“-Datenbank finden sich Fälle von Missbrauch und Abhängigkeit. Patienten mit Drogenmissbrauch in der Vorgeschichte müssen sorgfältig evalu-

iert und hinsichtlich möglicher Anzeichen eines Gabapentin-Missbrauchs, z.B. drogensuchendes Verhalten, Dosiserhöhungen, Entwicklung von Toleranz, beobachtet 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 beruhende Verfahren zu verifizieren, wie z.B. der Biuret-Methode, turbidimetrischer oder Farbstoffbindungs-Methoden, oder von vornherein diese alternativen Bestimmungsmethoden anzuwenden.

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

Es liegen Spontanmeldungen und Fallberichte in der Literatur über Atemdepression und/oder Sedierung in Zusammenhang mit der Anwendung von Gabapentin und Opioiden vor. In einigen dieser Berichte sahen die Autoren dies als besonders bedenklich für die Kombination von Gabapentin und Opioiden an, insbesondere bei älteren Patienten.

In einer Studie an gesunden Probanden (N = 12), die eine 60-mg-Retardkapsel Morphin 2 Stunden vor der Einnahme von 600-mg Gabapentin erhielten, erhöhte sich die mittlere AUC von Gabapentin im Vergleich zur alleinigen Gabe von Gabapentin um 44 %. Patienten, die gleichzeitig mit Opioiden behandelt werden müssen, sind daher sorgfältig auf Anzeichen einer ZNS-Depression wie z.B. Somnolenz, Sedierung oder Atemdepression zu beobachten und die Gabapentin- oder Opioiddosis 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 Ethinyl-estradiol-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

##### Schwangerschaft

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

Das Risiko für Geburtsschäden ist bei Kindern von Müttern, die mit Antiepileptika behandelt werden, um den Faktor 2–3 erhöht. Am häufigsten sind Lippen-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, sodass 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.

##### Stillzeit

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.

##### Fertilität

In Tierversuchen zeigten sich keine Auswirkungen auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

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

Gabapentin hat geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Gabapentin wirkt auf das ZNS und kann zu Benommenheit, Schwindel oder ähnlichen Symptomen führen. Selbst bei leichter oder mäßiger Ausprägung könnten diese unerwünschten Wirkungen bei Patienten, die ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen, eine 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 neuropa-

thischen Schmerzen beobachteten Nebenwirkungen sind in der nachfolgenden Liste aufgeführt, geordnet nach Organklasse und Häufigkeit: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ;  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ;  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ;  $< 1/1.000$ ), 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.

Siehe unten stehende Tabelle

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.

Entölte Phospholipide aus Sojabohnen können sehr selten allergische Reaktionen hervorrufen.

System- organklassen	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
Gelegentlich	Hyperglykämie (am häufigsten bei Diabetikern beobachtet)
Selten	Hypoglykämie (am häufigsten bei Diabetikern beobachtet)
Nicht bekannt	Hyponatriämie
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
Häufig	Feindseligkeit, Verwirrheitszustände und Affektlabilität, Depressionen, Angst, Nervosität, Denkstörungen
Nicht bekannt	<i>Halluzinationen</i>

Fortsetzung auf Seite 4





## Fortsetzung Tabelle

System- organklassen	Nebenwirkungen
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Sehr häufig	Somnolenz, Schwindelgefühl, Ataxie
Häufig	Krämpfe, Hyperkinesie, Dysarthrie, Amnesie, Tremor, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Missempfindungen (z. B. Parästhesie, Hypästhesie), Koordinationsstörungen, Nystagmus, verstärkte, abgeschwächte oder fehlende Reflexe
Gelegentlich	Hypokinesie, geistige Beeinträchtigungen
Selten	Verlust des Bewusstseins
Nicht bekannt	<i>andere Bewegungsstörungen (z. B. Chorea, choreoathetose, Dyskinesie, Dystonie)</i>
<b>Augenerkrankungen</b>	
Häufig	Sehstörungen (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>
<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, Angioödem, Erythema multiforme, Alopezie, Arzneimittel-exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen</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, sexuelle Funktionsstörung (einschließlich Veränderungen der Libido, Ejakulationsstörungen und Anorgasmie)</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>Absetzerscheinungen (zumeist Angst, Schlaflosigkeit, Übelkeit, Schmerzen, Schwitzen), 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>Blut-Kreatinphosphokinase erhöht</i>
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	
Häufig	unfallbedingte Verletzungen, Frakturen, Abschürfungen
Gelegentlich	Sturz

## 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 anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel  
und Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3  
D-53175 Bonn  
Website: [www.bfarm.de](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 beinhalteten Schwindelgefühl, Doppeltsehen, undeutliche Sprache, Benommenheit, Verlust des Bewusstseins, Lethargie und leichte Diarrhoe. Bei allen Patienten kam es mit Hilfe unterstützender Maßnahmen zur vollständigen Wiederherstellung. Die verminderte Gabapentin-Resorption von Gabapentin 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 8.000 mg/kg erhielten, nicht ermittelt werden. Anzeichen einer akuten Toxizität bei Tieren waren Ataxie, erschwerte Atmung, Ptose, Hypoaktivität oder Erregung.

## 5. Pharmakologische Eigenschaften

## 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, andere Antiepileptika  
ATC-Code: N03AX12

## Wirkmechanismus

Gabapentin tritt leicht ins Gehirn über und verhindert Anfälle in einer Reihe von Epilepsie-Tiermodellen. Gabapentin weist keine Affinität für den GABA<sub>A</sub>- oder GABA<sub>B</sub>-Rezeptor auf und es hat keinen Einfluss auf die Metabolisierung von GABA. Es bindet nicht an andere Neurotransmitterrezeptoren im Gehirn und es interagiert nicht mit Natriumkanälen.

Gabapentin bindet mit hoher Affinität an die  $\alpha 2\delta$  (Alpha-2-delta)-Untereinheit von spannungsabhängigen Calciumkanälen und es wird angenommen, dass die Bindung an die  $\alpha 2\delta$ -Untereinheit an den Wirkungen von Gabapentin gegen Anfälle bei Tieren beteiligt sein könnte. Ein breit angelegtes Screening

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.

ergab keine Hinweise auf weitere Zielstrukturen des Wirkstoffs neben  $\alpha 2\delta$ .

In verschiedenen präklinischen Modellen wurden Hinweise erhalten, dass die pharmakologische Aktivität von Gabapentin durch Bindung an  $\alpha 2\delta$  über eine Verringerung der Freisetzung exzitatorischer Neurotransmitter in Bereichen des Zentralnervensystems vermittelt wird. Eine solche Aktivität könnte die Grundlage der Aktivität von Gabapentin gegen Anfälle sein. Die Bedeutung dieser Wirkungen von Gabapentin für die antikonvulsiven Wirkungen beim Menschen muss noch geklärt werden.

Gabapentin zeigt auch Wirksamkeit in verschiedenen präklinischen Schmerz-Tiermodellen. Es wird angenommen, dass die spezifische Bindung von Gabapentin an die  $\alpha 2\delta$ -Untereinheit mehrere verschiedene Wirkungen hat, die für die analgetische Aktivität in Tiermodellen verantwortlich sein können. Die analgetischen Wirkungen von Gabapentin könnten im Rückenmark sowie in höheren Hirnzentren durch Wechselwirkungen mit absteigenden hemmenden Schmerzbahnen erfolgen. Die Bedeutung dieser präklinischen Eigenschaften für die klinische Wirkung beim Menschen ist nicht bekannt.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Eine klinische Studie zur Zusatztherapie partieller Krampfanfälle bei pädiatrischen Patienten im Alter von 3 bis 12 Jahren zeigte einen numerischen, aber nicht statistisch signifikanten Unterschied bei der 50%-Responderrate zugunsten der Gabapentin-Gruppe im Vergleich zu Placebo. Zusätzliche Post-hoc-Analysen der Responder-Rate, aufgeschlüsselt nach Alter ließen kei-

nen statistisch signifikanten Effekt des Alters erkennen, weder als kontinuierliche noch als dichotome Variable (Altersgruppe 3 bis 5 und 6 bis 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. Obschon die Plasmakonzentrationen von Gabapentin in klinischen Studien in der Regel zwischen 2  $\mu\text{g/ml}$  und 20  $\mu\text{g/ml}$  lagen, erlauben 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.

#### Biotransformation

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

#### Elimination

Gabapentin wird ausschließlich unverändert über die Niere ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit von Gabapentin ist dosisunabhängig und beträgt durchschnittlich 5 bis 7 Stunden.

Bei älteren Patienten und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Gabapentin Plasma-Clearance herabgesetzt. Eliminationsgeschwindigkeitskonstante, Plasma-Clearance und renale Clearance von Gabapentin verhalten sich direkt proportional zur Kreatinin-Clearance.

Gabapentin wird durch Hämodialyse aus dem Plasma entfernt. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Patienten, die sich einer Hämodialyse unterziehen, wird eine Anpassung der Dosierung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Die Pharmakokinetik von Gabapentin bei Kindern wurde bei 50 gesunden Probanden im Alter zwischen 1 Monat und 12 Jahren ermittelt. In der Regel gleichen die Plasmakonzentrationen von Gabapentin bei Kindern > 5 Jahre nach Dosierung auf mg/kg KG-Basis denen bei Erwachsenen.

In einer Pharmakokinetikstudie bei 24 gesunden Probanden im Alter von 1 bis 48 Monaten wurden, im Vergleich zu den vorliegenden Daten für Kinder über 5 Jahre, eine ca. 30 % niedrigere Exposition (AUC), eine niedrigere  $C_{\text{max}}$  und, bezogen auf das Körpergewicht, eine höhere Clearance festgestellt.

#### Linearität/Nicht-Linearität

Die Bioverfügbarkeit von Gabapentin (Anteil der resorbierten Dosis) nimmt mit zunehmender Dosis ab, was den pharmakokinetischen Parametern, die von dem Bioverfügbarkeitsparameter (F) abhängen, z.B.  $Ae\%$ ,  $CL/F$ ,  $Vd/F$ , eine Nicht-Linearität verleiht. Die Eliminationspharmakokinetik (pharmakokinetische Parameter, die F nicht beinhalten, wie z.B.  $CL_R$  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 2 Jahre lang 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. 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 2.000 mg/kg Gabapentin um den Faktor 10 höher als die Plasmakonzentrationen, die sich beim Menschen mit einer Tagesdosis von

Tabelle 3 Zusammenfassung der mittleren (% CV) Steady-State-Pharmakokinetik-Parameter von Gabapentin bei einer Gabe alle 8 Stunden

Pharmakokinetischer Parameter	300 mg (N = 7)		400 mg (N = 14)		800 mg (N = 14)	
	Mittelwert	(% CV)	Mittelwert	(% CV)	Mittelwert	(% CV)
$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	4,02	(24)	5,74	(38)	8,71	(29)
$t_{\text{max}}$ (h)	2,7	(18)	2,1	(54)	1,6	(76)
$T_{1/2}$ (h)	5,2	(12)	10,8	(89)	10,6	(41)
$AUC_{(0-8)}$ ( $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$ )	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
$Ae\%$ (%)	n. b.	n. b.	47,2	(25)	34,4	(37)

$C_{\text{max}}$  = maximale Steady-State-Plasmakonzentration;

$t_{\text{max}}$  = Zeitpunkt von  $C_{\text{max}}$ ;

$T_{1/2}$  = 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



3.600 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-Azinuszelltumore 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 Mikrokernbildung 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 (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 3.600 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 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 oder 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/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 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, doch wurden sie mit Entwicklungsverzögerungen in Zusammenhang gebracht. Diese Dosen entsprechen ebenso in etwa dem 1- bis 5-Fachen der Humandosis von 3.600 mg auf mg/m<sup>2</sup>-Basis.

In einer Teratogenitätsstudie an Kaninchen wurde bei Gabe von Tagesdosen von 60, 300 und 1.500 mg/kg während der Orga-

nogenese eine erhöhte Inzidenz von Postimplantationsverlusten beobachtet. Diese Dosen entsprechen in etwa dem 0,25- bis 8-Fachen der Tagesdosis von 3.600 mg beim Menschen auf mg/m<sup>2</sup>-Basis.

## **6. Pharmazeutische Angaben**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern

Macrogol 4000  
Vorverkleisterte Stärke (aus Mais)  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

#### Filmüberzug

Poly(vinylalkohol)  
Titandioxid (E171)  
Talkum  
Entölte Phospholipide aus Sojabohnen  
Xanthangummi

### **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/Aluminium-Blisterpackung. Packungsgrößen mit

20 Filmtabletten  
50 Filmtabletten  
100 Filmtabletten  
200 (2 × 100) Filmtabletten  
200 (4 × 50) Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

#### Inhaber der Zulassung

WöRwag Pharma GmbH & Co. KG  
Calwer Straße 7  
71034 Böblingen  
Tel: 07031/6204-0  
Fax: 070316204-31  
E-Mail: [info@woerwagpharma.com](mailto:info@woerwagpharma.com)

#### Mitvertrieb

AAA-Pharma GmbH  
Calwer Str. 7  
71034 Böblingen  
Telefon: 0800/ 00 04 433  
Fax: 0800/ 00 04 434  
E-Mail: [info@aaa-pharma.de](mailto:info@aaa-pharma.de)

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

72631.00.00  
72632.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung:  
10.03.2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06.06.2014

## **10. STAND DER INFORMATION**

08/2015

## **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt