

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Gabapentin AL 600 mg Filmtabletten
Gabapentin AL 800 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Gabapentin AL 600 mg Filmtabletten
1 Filmtablette enthält 600 mg Gabapentin

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
1 Filmtablette enthält 0,64 mg Phospholipide aus Sojabohnen.

Gabapentin AL 800 mg Filmtabletten
1 Filmtablette enthält 800 mg Gabapentin

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
1 Filmtablette enthält 0,84 mg Phospholipide aus Sojabohnen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Gabapentin AL 600 mg Filmtabletten
Filmtablette

Weiß, oblonge Filmtablette mit Prägung „600“ auf einer Seite.

Gabapentin AL 800 mg Filmtabletten
Filmtablette

Weiß, oblonge Filmtablette.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Epilepsie

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

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

Behandlung peripherer neuropathischer Schmerzen

Gabapentin ist angezeigt zur Behandlung peripherer neuropathischer Schmerzen wie schmerzhafter diabetischer Neuropathie und postherpetischer Neuralgie bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

In Tabelle 1 ist ein Aufdosierungsschema zur Einleitung der Therapie für alle Anwendungsgebiete beschrieben, das für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren empfohlen wird. Dosierungsanweisungen für Kinder unter 12 Jahren finden sich unter einer eigenen Überschrift weiter unten in diesem Abschnitt.

Tabelle 1:
Dosierungsschema – Aufdosierung

Tag 1	300 mg 1-mal täglich
Tag 2	300 mg 2-mal täglich
Tag 3	300 mg 3-mal täglich

Absetzen von Gabapentin

Gemäß der aktuellen klinischen Praxis wird empfohlen, Gabapentin unabhängig vom jeweiligen Anwendungsgebiet über mindestens 1 Woche langsam auszuschleichen, wenn die Behandlung beendet werden soll.

Epilepsie

Bei Epilepsie ist in der Regel eine Langzeittherapie erforderlich. Die Dosierung wird vom behandelnden Arzt je nach Verträglichkeit und Wirksamkeit beim jeweiligen Patienten festgelegt.

Erwachsene und Jugendliche

In klinischen Studien betrug der effektive Dosisbereich 900–3600 mg/Tag. Zur Einleitung der Therapie kann das in Tabelle 1 beschriebene Aufdosierungsschema verwendet werden. Alternativ können an Tag 1 3-mal täglich 300 mg eingenommen werden. Danach kann die Dosis je nach Ansprechen und Verträglichkeit beim betreffenden Patienten in Schritten von 300 mg/Tag alle 2–3 Tage bis auf eine Höchstdosis von 3600 mg/Tag weiter erhöht werden. Im Einzelfall kann eine langsamere Aufdosierung von Gabapentin angebracht sein. Die Mindestzeit bis zum Erreichen einer Dosis von 1800 mg/Tag beträgt 1 Woche, zum Erreichen von 2400 mg/Tag insgesamt 2 Wochen und zum Erreichen von 3600 mg/Tag insgesamt 3 Wochen. Dosierungen bis zu 4800 mg/Tag wurden in offenen klinischen Langzeitstudien gut vertragen. Die Tagesgesamtdosis sollte in 3 Einzeldosen aufgeteilt werden, wobei der maximale Zeitabstand zwischen den Dosen nicht länger als 12 Stunden sein sollte, um das Auftreten zwischenzeitlicher Anfälle zu vermeiden.

Kinder ab 6 Jahren

Die Anfangsdosis sollte 10–15 mg/kg/Tag betragen. Die effektive Dosis wird durch Aufdosierung über einen Zeitraum von etwa 3 Tagen erreicht. Die effektive Gabapentin-Dosis beträgt bei Kindern ab 6 Jahren 25–35 mg/kg/Tag. In einer klinischen Langzeitstudie wurden Dosierungen bis zu 50 mg/kg/Tag gut vertragen. Die Tagesgesamtdosis sollte in 3 Einzeldosen aufgeteilt werden, wobei der maximale Zeitabstand zwischen den Dosen nicht länger als 12 Stunden sein sollte.

Zur Optimierung der Therapie mit Gabapentin ist keine Überwachung der Gabapentin-Plasmakonzentrationen erforderlich. Zudem kann Gabapentin in Kombination mit anderen Antiepileptika angewendet werden, ohne dass Änderungen der Plasmakonzentrationen von Gabapentin oder der Serumkonzentrationen anderer Antiepileptika zu befürchten sind.

Periphere neuropathische Schmerzen Erwachsene

Die Therapie kann nach dem in Tabelle 1 beschriebenen Aufdosierungsschema eingeleitet werden. Alternativ beträgt die Anfangsdosis 900 mg/Tag in 3 gleichen Teildosen. Danach kann die Dosis je nach Ansprechen und Verträglichkeit beim betreffenden Patienten weiter in Schritten von 300 mg/Tag alle 2–3 Tage bis auf eine Höchstdosis von 3600 mg/Tag erhöht werden. Im Einzelfall kann eine langsamere Aufdosierung der Gabapentin-Dosis angebracht sein. Die Mindestzeit bis zum Errei-

chen einer Dosis von 1800 mg/Tag beträgt 1 Woche, zum Erreichen von 2400 mg/Tag insgesamt 2 Wochen und zum Erreichen von 3600 mg/Tag insgesamt 3 Wochen.

Die Wirksamkeit und Sicherheit bei der Behandlung peripherer neuropathischer Schmerzen wie der schmerzhaften diabetischen Neuropathie und der postherpetischen Neuralgie wurden in klinischen Studien nur bis zu Behandlungszeiten von 5 Monaten untersucht. Falls bei einem Patienten eine Behandlung peripherer neuropathischer Schmerzen über einen längeren Zeitraum als 5 Monate erforderlich ist, sollte der klinische Zustand des Patienten beurteilt und über die Notwendigkeit einer zusätzlichen Therapie entschieden werden.

Hinweise für alle Anwendungsgebiete:

Bei Patienten in schlechtem Allgemeinzustand, d. h. mit niedrigem Körpergewicht, nach Organtransplantation usw., sollte die Dosis langsamer erhöht werden, entweder mit Darreichungsformen mit geringerer Wirkstärke oder mit längeren Abständen zwischen den Dosissteigerungen.

Ältere Patienten (über 65 Jahre)

Bei älteren Patienten ist wegen der Abnahme der Nierenfunktion im Alter unter Umständen eine Dosisanpassung erforderlich (siehe Tabelle 2). Bei älteren Patienten können häufiger Somnolenz, periphere Ödeme und Asthenie auftreten.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und/oder Dialysepatienten wird eine Dosisanpassung entsprechend der Beschreibung in Tabelle 2 empfohlen. Gabapentin 100 mg Hartkapseln können bei Patienten mit Niereninsuffizienz gemäß den folgenden Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

Tabelle 2:

Dosierung von Gabapentin bei Erwachsenen mit eingeschränkter Nierenfunktion

Kreatininclearance (ml/min)	Gesamttagesisdosis ^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 Gesamttagesisdosis sollte in 3 Teildosen eingenommen werden. Für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatininclearance < 79 ml/min) gelten die reduzierten Dosierungen.

^b Einnahme von 300 mg jeden 2. Tag.

^c Bei Patienten mit einer Kreatininclearance < 15 ml/min sollte die Tagesdosis entsprechend der Kreatininclearance reduziert werden (z. B. sollten Patienten mit einer Kreatininclearance von 7,5 ml/min die Hälfte der Tagesdosis erhalten, die für Patienten mit einer Kreatininclearance von 15 ml/min gilt).

Anwendung bei Dialysepatienten

Bei Dialysepatienten mit Anurie, die noch nie Gabapentin erhalten haben, wird eine Aufsättigungsdosis von 300–400 mg und danach eine Dosis von 200–300 mg Ga-

gabapentin nach jeweils 4-stündiger Hämodialyse empfohlen. An dialysefreien Tagen sollte keine Behandlung mit Gabapentin erfolgen.

Bei Dialysepatienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte die Erhaltungsdosis von Gabapentin nach den Dosisempfehlungen in Tabelle 2 festgelegt werden. Zusätzlich zur Erhaltungsdosis wird nach jeder 4-stündigen Dialysesitzung eine weitere Dosis von 200–300 mg empfohlen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Gabapentin kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Die Filmtabletten sind unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit (z.B. einem Glas Wasser) zu schlucken.

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

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.

Anaphylaxie

Gabapentin kann zu Anaphylaxie führen. Die aus diesen Fällen berichteten Anzeichen und Symptome umfassen Schwierigkeiten beim Atmen, Schwellung der Lippen, des Rachens und der Zunge sowie Hypotonie, die eine medizinische Notfallversorgung erfordern. Patienten sollten angewiesen werden, Gabapentin sofort abzusetzen und unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen, falls bei ihnen Anzeichen oder Symptome von Anaphylaxie auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

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

Akute Pankreatitis

Wenn bei einem Patienten unter der Behandlung mit Gabapentin eine akute Pankreatitis auftritt, sollte das Absetzen von Gabapentin in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Anfälle

Auch wenn es keine Hinweise auf Rebound-Anfälle unter Gabapentin gibt, kann das plötzliche Absetzen von Antiepileptika bei Epilepsiepatienten einen Status epilepticus auslösen (siehe Abschnitt 4.2).

Wie mit anderen Antiepileptika kann bei einigen Patienten unter Gabapentin die Anfallshäufigkeit zunehmen oder es können neue Anfallstypen auftreten.

Wie mit anderen Antiepileptika haben Versuche, bei mit mehr als einem Antiepileptikum behandelten therapieresistenten Patienten die antikonvulsive Begleittherapie abzusetzen, um eine Monotherapie mit Gabapentin zu erreichen, eine geringe Erfolgsrate.

Gabapentin gilt nicht als wirksam gegen primär generalisierte Anfälle wie Absencen und kann bei einigen Patienten diese Anfälle verstärken. Deshalb sollte Gabapentin bei Patienten mit gemischten Anfällen einschließlich Absencen mit Vorsicht angewendet werden.

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

Atemdepression

Gabapentin wurde mit schwerer Atemdepression in Verbindung gebracht. Patienten mit beeinträchtigter Atemfunktion, Atemwegs- oder neurologischen Erkrankungen, Niereninsuffizienz, gleichzeitiger Einnahme von zentral wirkenden Antidepressiva und

ältere Patienten haben ein höheres Risiko für diese schwere Nebenwirkung. Für diese Patienten muss die Dosis ggf. angepasst werden.

Ältere Patienten (über 65 Jahre)

Bei Patienten ab 65 Jahren wurden keine systematischen Untersuchungen mit Gabapentin durchgeführt. In einer Doppelblindstudie bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen traten Somnolenz, periphere Ödeme und Asthenie bei Patienten ab 65 Jahren etwas häufiger auf als bei jüngeren Patienten. Abgesehen von diesen Beobachtungen ergeben klinische Untersuchungen in dieser Altersgruppe keine Hinweise darauf, dass sich das Nebenwirkungsprofil von dem jüngerer Patienten unterscheidet.

Kinder und Jugendliche

Die Auswirkungen einer Langzeittherapie (länger als 36 Wochen) mit Gabapentin auf Lernfähigkeit, Intelligenz oder Entwicklung von Kindern und Jugendlichen wurden nicht ausreichend untersucht. Der Nutzen einer längeren 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 evaluiert und hinsichtlich möglicher Anzeichen eines Gabapentin-Missbrauchs, z. B. drogensuchendes Verhalten, Dosiserhöhungen, Entwicklung von Toleranz, beobachtet werden.

Laboruntersuchungen

Bei der semiquantitativen Bestimmung des Gesamtproteins im Urin mit Teststäbchen kann es zu falsch-positiven Befunden kommen. Deshalb wird empfohlen, solche Ergebnisse durch Methoden zu verifizieren, die auf einem anderen Analyseprinzip basieren, z. B. Biuret-Methode, turbidimetrische oder Farbstoffbindungs-Methoden, bzw. diese alternativen Methoden von vornherein zu verwenden.

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 einer 600 mg Gabapentin-Kapsel 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 und Atemdepression zu beobachten und die Gabapentin- oder Opioid-Dosis ist entsprechend zu reduzieren.

Eine Interaktion zwischen Gabapentin und Phenobarbital, Phenytoin, Valproinsäure oder Carbamazepin wurde nicht beobachtet.

Die *Steady-State*-Pharmakokinetik von Gabapentin ist bei gesunden Probanden und bei Patienten mit Epilepsie, die diese Antiepileptika erhalten, vergleichbar.

Die gleichzeitige Einnahme von Gabapentin mit oralen Kontrazeptiva, die Norethindron und/oder Ethinylestradiol enthalten, hat keinen Einfluss auf die *Steady-State*-Pharmakokinetik von einem der Wirkstoffe.

Die gleichzeitige Einnahme von Gabapentin mit **Aluminium- und Magnesium-haltigen Antazida** reduziert die Bioverfügbarkeit von Gabapentin um bis zu 24%. Es wird empfohlen, Gabapentin frühestens 2 Stunden nach Gabe von Antazida einzunehmen.

Die renale Ausscheidung von Gabapentin wird durch Probenecid nicht verändert.

Die bei gleichzeitiger Einnahme von **Cimetidin** beobachtete Abnahme der renalen Ausscheidung von Gabapentin ist vermutlich klinisch nicht von Bedeutung.

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 einem Antiepileptikum 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, 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. 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 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, einmal aufgrund der Epilepsie selbst, sowie aufgrund der jeweiligen Begleitmedikation mit anderen Antiepileptika während der Schwangerschaften, über die Berichte vorliegen.

Stillzeit

Gabapentin geht in die Muttermilch über. Da Auswirkungen auf den Säugling 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.

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 Zentralnervensystem und kann Benommenheit, Schwindel oder andere ähnliche Symptome auslösen. Diese Nebenwirkungen können selbst bei nur leichter oder mäßiger Ausprägung bei Patienten, die ein Fahrzeug führen oder Maschinen oder Werkzeuge bedienen, potenziell gefährlich sein. Dies gilt insbesondere zu Beginn der Behandlung und nach einer Dosiserhöhung.

4.8 Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien bei Epilepsie (Zusatz- und Monotherapie) und bei neuropathischen 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 ($\geq 1/10.000$ 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 der Markteinführung beobachtet wurden, sind in der nachstehenden Liste *kursiv* aufgeführt und ihre Häufigkeit wird als „nicht bekannt“ angegeben (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle

Unter der Behandlung mit Gabapentin wurden Fälle einer akuten Pankreatitis angegeben. Der Kausalzusammenhang mit Gabapentin ist nicht klar (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Dialysepatienten mit terminalem Nierenversagen wurde eine Myopathie mit erhöhten Kreatinkinasespiegeln angegeben.

Atemwegsinfekte, Otitis media, Krämpfe und Bronchitis wurden nur in klinischen Studien bei Kindern angegeben. Außerdem wurde in klinischen Studien bei Kindern häufig über aggressives Verhalten und Hyperkinesie berichtet.

Entölte Phospholipide aus Sojabohnen können sehr selten allergische Reaktionen hervorrufen.

Systemorganklasse	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig: Häufig:	Virusinfektionen. Pneumonie, Infektionen der Atemwege, Harnwegsinfektionen, sonstige Infektionen, Otitis media.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Häufig: Nicht bekannt:	Leukopenie. <i>Thrombozytopenie.</i>
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich: Nicht bekannt:	Allergische Reaktionen (z.B. Urtikaria). <i>Hypersensitivitätssyndrom (eine systemische Reaktion mit unterschiedlicher Erscheinungsform, die Fieber, Ausschlag, Hepatitis, Lymphadenopathie, Eosinophilie und gelegentlich andere Anzeichen und Symptome einschließen kann, Anaphylaxie [siehe Abschnitt 4.4]).</i>
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig: Gelegentlich: Selten: Nicht bekannt:	Anorexie, gesteigerter Appetit. Hyperglykämie (am häufigsten bei Diabetikern beobachtet). Hypoglykämie (am häufigsten bei Diabetikern beobachtet). Hyponatriämie.
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig: Gelegentlich: Nicht bekannt:	Feindseligkeit, Verwirrheitszustände und Affektlabilität, Depressionen, Angst, Nervosität, Denkstörungen. Agitiertheit <i>Halluzinationen.</i>

Fortsetzung auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig: Häufig:	Somnolenz, Schwindelgefühl, Ataxie. Krämpfe, Hyperkinesie, Dysarthrie, Amnesie, Tremor, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Missempfindungen wie z.B. Parästhesie, Hypästhesie, Koordinationsstörungen, Nystagmus, verstärkte, abgeschwächte oder fehlende Reflexe.
Gelegentlich: Selten:	Hypokinesie, geistige Beeinträchtigungen. Verlust des Bewusstseins.
Nicht bekannt:	andere Bewegungsstörungen (z.B. Chorea, Athetose, Dyskinesie, Dystonie).
Augenerkrankungen	
Häufig:	Sehstörungen wie z.B. Amblyopie, Diplopie.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Häufig: Nicht bekannt:	Schwindel. Tinnitus.
Herzkrankungen	
Gelegentlich:	Palpitationen.
Gefäßerkrankungen	
Häufig:	Hypertonie, Vasodilatation.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig: Selten:	Dyspnoe, Bronchitis, Pharyngitis, Husten, Rhinitis. Atemdepression.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig: Nicht bekannt:	Erbrechen, Übelkeit, Zahnanomalien, Gingivitis, Diarrhö, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Obstipation, Trockenheit von Mund oder Rachen, Flatulenz. Pankreatitis.
Leber- und Gallenerkrankungen	
Nicht bekannt:	Hepatitis, Icterus.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig: Nicht bekannt:	Gesichtsödeme, Purpura, zumeist beschrieben als Blutergüsse aufgrund eines physischen Traumas, Hautausschlag, Pruritus, Akne. Stevens-Johnson-Syndrom, Angioödem, Erythema multiforme, Alopezie, arzneimittelinduzierter Hautausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (siehe Abschnitt 4.4).
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Häufig: Nicht bekannt:	Arthralgie, Myalgie, Rückenschmerzen, Muskelzucken. Rhabdomyolyse, Schüttelkrampf (Myoklonus).
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Nicht bekannt:	akutes Nierenversagen, Inkontinenz.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig: Nicht bekannt:	Impotenz. Brusthypertrophie, Gynäkomastie, sexuelle Funktionsstörung (einschließlich Veränderungen der Libido, Ejakulationsstörungen und Anorgasmie).
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig: Häufig: Gelegentlich: Nicht bekannt:	Ermüdung, Fieber. Periphere Ödeme, anormaler Gang, Asthenie, Schmerzen, Unwohlsein, Grippe-symptome. Generalisierte Ödeme. 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: Gelegentlich: Nicht bekannt:	Verringerte Anzahl an Leukozyten, Gewichtszunahme. Erhöhte Werte in Leberfunktionstests SGOT (AST), SGPT (ALT) und Bilirubin. Blut-Kreatinphosphokinase erhöht.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Häufig: Gelegentlich:	Unfallbedingte Verletzungen, Frakturen, Abschürfungen. 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 dem

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

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine akute lebensbedrohliche Toxizität wurde bei Überdosierungen von Gabapentin bis zu einer Dosis von 49 g nicht beobachtet. Die Symptome bei einer Überdosierung waren Schwindel, Doppelsehen, verwischene Sprache, Benommenheit, Verlust des Bewusstseins, Lethargie und leichte Diarrhö. Alle Patienten erholten sich unter einer Behandlung mit supportiven Maßnahmen wieder vollständig. Die verringerte Resorption von Gabapentin bei höheren Dosen könnte die Resorption des Arzneimittels bei einer Überdosierung begrenzen und so die Toxizität verringern.

Eine Überdosierung von Gabapentin, insbesondere in Kombination mit anderen zentral dämpfenden Arzneimitteln, könnte zu einem Koma führen.

Auch wenn Gabapentin durch Hämodialyse entfernt werden kann, ist dies nach den bisherigen Erfahrungen für gewöhnlich nicht erforderlich. Jedoch kann bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung eine Hämodialyse angezeigt sein.

Bei Mäusen und Ratten, die Gabapentin-Dosen bis zu 8000 mg/kg erhielten, wurde keine orale letale Dosis festgestellt. Zeichen einer akuten Toxizität bei Labortieren waren Ataxie, erschwerte Atmung, Ptosis, Hypoaktivität oder Erregung.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: 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 GABAA- oder GABAB-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 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 Anfälle bei Kindern im Alter von 3–12 Jahren zeigte einen numerischen, aber statistisch nicht signifikanten Unterschied bei der 50%-Responderrate zugunsten der Gabapentin-Gruppe im Vergleich zu Placebo. Weitere „Post-Hoc“-Analysen der nach Alter aufgeschlüsselten Responderraten ergaben keinen statistisch signifikanten Effekt des Alters als kontinuierliche oder dichotome Variable (Altersgruppen 3–5 und 6–12 Jahre). Die Daten dieser zusätzlichen „Post-Hoc“-Analyse sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

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 war definiert als alle randomisiert der Studienmedikation zugeteilten Patienten, bei denen während der Baseline- und Doppelblindphasen auswertbare Anfalls-tagebücher für 28 Tage vorlagen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Anwendung werden die Plasmamaximalkonzentrationen von Gabapentin innerhalb von 2–3 Stunden beobachtet. Die Bioverfügbarkeit von Gabapentin (resorbierter Anteil der Dosis) nimmt mit steigender Dosis etwas ab. Die absolute Bioverfügbarkeit einer 300 mg-Kapsel beträgt etwa 60%. Nahrung, auch fettreiche Kost, hat keinen klinisch signifikanten Effekt auf die Pharmakokinetik von Gabapentin.

Die Pharmakokinetik von Gabapentin wird durch wiederholte Gabe nicht beeinflusst. Auch wenn die Plasmakonzentrationen von Gabapentin in klinischen Studien im Allgemeinen zwischen 2 $\mu\text{g/ml}$ und 20 $\mu\text{g/ml}$ lagen, lassen solche Konzentrationen keinen Schluss im Hinblick auf die Sicherheit oder Wirksamkeit zu.

Die pharmakokinetischen Parameter sind in Tabelle 3 angegeben.

Verteilung

Gabapentin wird nicht an Plasmaproteine gebunden und hat ein Verteilungsvolumen von 57,7 Litern. Bei Patienten mit Epilepsie betragen die Gabapentin-Konzentrationen im Liquor etwa 20% der entsprechenden Plasmaminimalkonzentrationen im *Steady State*. Gabapentin ist in der Muttermilch stillender Frauen nachweisbar.

Biotransformation

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass Gabapentin beim Menschen metabolisiert wird. Gabapentin induziert nicht die für den Arzneimittelmetabolismus verantwortlichen mischfunktionellen Oxidasen in der Leber.

Elimination

Gabapentin wird ausschließlich unverändert durch renale Ausscheidung eliminiert. Die Eliminationshalbwertszeit von Gabapentin ist dosisunabhängig und beträgt im Durchschnitt 5–7 Stunden.

Bei älteren Patienten und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Clearance von Gabapentin aus dem Plasma verringert. Eliminationsgeschwindigkeitskonstante, Plasmaclearance und renale Clearance von Gabapentin sind der Kreatininclearance direkt proportional.

Gabapentin wird durch Hämodialyse aus dem Plasma entfernt. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder Dialysepatienten wird eine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Die Pharmakokinetik von Gabapentin bei Kindern wurde bei 50 gesunden Probanden im Alter von 1 Monat–12 Jahren untersucht. Die Plasmakonzentrationen von Gabapentin bei Kindern > 5 Jahren sind im Allgemeinen bezogen auf eine Dosis auf mg/kg-Basis ähnlich wie bei Erwachsenen. In einer Phar-

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

Linearität/Nichtlinearität

Die Bioverfügbarkeit von Gabapentin (resorbierter Dosisanteil) nimmt mit steigender Dosis ab. Dies verleiht pharmakokinetischen Parametern, die vom Bioverfügbarkeitsparameter (F) abhängen, z. B. $Ae\%$, CL/F , Vd/F , Nichtlinearität. Die Eliminationspharmakokinetik (pharmakokinetische Parameter, die nicht von F abhängen, wie CL und $T_{1/2}$) kann am besten durch eine lineare Pharmakokinetik beschrieben werden. Die *Steady-State*-Plasmakonzentrationen von Gabapentin lassen sich von Daten nach einer Einmaldosis ableiten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Kanzerogenes Potenzial

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 Azinuszelltumoren im Pankreas beobachtet. Die maximalen Gabapentin-Plasmakonzentrationen liegen bei Ratten bei einer Dosierung von 2000 mg/kg/Tag 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 Tumore geringer Malignität, die keinen Einfluss auf die Lebensdauer hatten, nicht metastasieren 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 Säugetierzell-

Tabelle 3: Zusammenfassung der Mittelwerte (%CV) der pharmakokinetischen *Steady-State*-Parameter für Gabapentin nach Verabreichung (alle 8 Stunden):

Pharmakokinetische Parameter	300 mg (n = 7)		400 mg (n = 14)		800 mg (n = 14)	
	Mittelwert	(% CV)	Mittelwert	(% CV)	Mittelwert	(% CV)
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	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)
$AUC_{(0-8)}$ ($\mu\text{g} \times \text{h/ml}$)	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
$Ae\%$ (%)	n.b.	(n.b.)	47,2	(25)	34,4	(37)

C_{max} = Plasmamaximalkonzentration im *Steady State*.

t_{max} = Zeit bis zum Erreichen von C_{max} .

$t_{1/2}$ = Eliminationshalbwertszeit.

$AUC_{(0-8)}$ = Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve im *Steady State* von Zeitpunkt 0 bis 8 Stunden nach Einnahme.

$Ae\%$ = Unverändert im Urin ausgeschiedener Dosisanteil von Zeitpunkt 0–8 Stunden nach Verabreichung.

n.b. = nicht bestimmt.

len war es nicht mutagen. Gabapentin induzierte weder *in vitro* noch *in vivo* strukturelle Chromosomenaberrationen in Säugetierzellen und führte nicht zur Mikronukleus-Bildung im Knochenmark von Hamstern.

Beeinträchtigung der Fertilität

Unerwünschten 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/m² Körperoberfläche) nicht beobachtet.

Teratogenität

Gabapentin führte im Vergleich zu Kontrollgruppen nicht zu einer Erhöhung der Inzidenz von Fehlbildungen bei Nachkommen von Mäusen, Ratten oder Kaninchen, die das bis zu 50-, 30- bzw. 25-Fache der Tagesdosis von 3600 mg beim Menschen erhielten (das 4-, 5- bzw. 8-Fache der Tagesdosis beim Menschen auf mg/m²-Basis).

Gabapentin induzierte eine verzögerte Knochenbildung des Schädels, der Wirbelsäule sowie der vorderen und hinteren Extremitäten von Nagern, was auf ein verzögertes fötales Wachstum hindeutet. Zu diesen Effekten kam es unter oraler Gabe von 1000 oder 3000 mg/kg/Tag an trächtige Mäuse während der Organogenese und von 500, 1000 oder 2000 mg/kg an Ratten vor und während der Paarung und während der gesamten Trächtigkeit. Diese Dosen entsprechen in etwa dem 1- bis 5-Fachen der Tagesdosis von 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 5-Fachen der Tagesdosis von 3600 mg beim Menschen auf mg/m²-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 1/4- bis 8-Fachen der Tagesdosis von 3600 mg beim Menschen auf mg/m²-Basis.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern: Macrogol 4000, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Hochdisperses Siliciumdioxid, vorverkleisterte Stärke (Mais).

Filmüberzug: Entölte Phospholipide aus Sojabohnen, Poly(vinylalkohol), Talkum, Xanthangummi, Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

PVC/Aluminium-Blisterpackungen

Gabapentin AL 600 mg Filmtabletten

Originalpackung mit 100 und 200 Filmtabletten

Gabapentin AL 800 mg Filmtabletten

Originalpackung mit 200 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA® GmbH
 Gottlieb-Daimler-Str. 19
 D-89150 Laichingen
 Telefon: 07333 9651-0
 Telefax: 07333 9651-6004
 info@aliud.de

8. Zulassungsnummern

70375.00.00
 70376.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
 05. März 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
 20. Juni 2013

10. Stand der Information

September 2017

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin