ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Gabadal 300 mg-Kapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Kapsel enthält 300 mg Gabapentin

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel
Rosa Hartkapsel

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

Epilepsie
Gabapentin ist als Zusatztherapie bei Erwachsenen und Kindern von 6 Jahren und älter mit partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung indiziert (siehe Abschnitt 5.1). Gabapentin ist als Monotherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen von 12 Jahren und älter mit partiellen
Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung indiziert.

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Zum Einnehmen.

Gabapentin kann mit oder ohne Nahrung gegeben werden und sollte unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit (z.B. einem Glas Wasser) eingenommen werden.
Tabelle 1 zeigt das Titrationsschema für den Beginn der Behandlung bei allen Indikationen; es gilt als Empfehlung für Erwachsene und Jugendliche von 12 Jahren und älter. Dosierungsanweisungen für Kinder unter 12 Jahren werden unter einer eigenen Überschrift weiter unten in diesem Kapitel dargestellt.

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

Epilepsie

Bei Epilepsie ist typischerweise eine Langzeittherapie notwendig. Die Dosierung wird vom behandelnden Arzt entsprechend der individuellen Verträglichkeit und Wirksamkeit festgelegt. Wenn nach Meinung des Arztes eine Dosisreduktion, Beendigung der Therapie oder Umstellung auf ein anderes Arzneimittel erforderlich ist, sollte dies schrittweise über mindestens 1 Woche geschehen.

Erwachsene und Jugendliche:
In klinischen Studien lag die wirksame Dosis zwischen 900 und 3600 mg/Tag. Die Behandlung kann durch Aufdosierung (siehe Tabelle 1) oder mit drei Einzeldosen von jeweils 300 mg an Tag 1 begonnen werden. Abhängig vom Ansprechen des Patienten und der individuellen Verträglichkeit kann die Tagesdosis danach in 300 mg-Schritten alle 2 -3 Tage bis zu einer maximalen Dosierung von 3600 mg Gabapentin pro Tag erhöht werden. Eine langsamere Aufdosierung von Gabapentin kann bei einzelnen Patienten angezeigt sein. Die Mindestzeit bis zum Erreichen einer Tagesdosis von 1800 mg beträgt eine Woche, bis zum Erreichen einer Tagesdosis von 2400 mg insgesamt 2 Wochen und bis zum Erreichen einer Tagesdosis von 3600 mg insgesamt 3 Wochen. In offenen klinischen Langzeitstudien wurden Dosierungen von bis zu 4800 mg/Tag gut vertragen. Die Tagesgesamtdosis sollte auf drei Einzelgaben verteilt werden, der Zeitraum zwischen zwei aufeinander folgenden Gaben sollte nicht größer als 12 Stunden sein, um das Auftreten von zwischenzeitlichen Krämpfen zu vermeiden.

Kinder von 6 Jahren und älter:
Die Anfangsdosis sollte 10 bis 15 mg/kg/Tag betragen, die wirksame Dosis wird durch Aufdosierung über einen Zeitraum von etwa drei Tagen erreicht. Die wirksame Gabapentin-Dosis liegt bei Kindern im Alter von 6 Jahren und älter bei 25 bis 35 mg/kg/Tag. Dosierungen bis zu 50 mg/kg/Tag haben sich in einer klinischen Langzeitstudie als gut verträglich erwiesen. Die jeweilige Tagesgesamtdosis sollte auf drei Einzelgaben verteilt werden. Der maximale Zeitabstand zwischen zwei aufeinander folgenden Gaben sollte dabei 12 Stunden nicht überschreiten.
Zur Optimierung der Therapie mit Gabapentin ist eine Überwachung der Plasmakonzentration nicht notwendig. Auch kann Gabapentin in Kombination mit anderen Antiepileptika verabreicht werden, ohne dass eine Änderung der Plasmakonzentrationen von Gabapentin oder der Serumkonzentrationen der anderen Antiepileptika zu befürchten ist.

<u>Periphere neuropathische Schmerzen</u>

Erwachsene:
Die Behandlung kann durch Auftitrierung begonnen werden (siehe Tabelle 1). Alternativ kann die Anfangsdosis 900 mg/Tag in drei gleichen Einzeldosen betragen. Danach kann je nach Ansprechen des Patienten sowie nach individueller Verträglichkeit die Tagesdosis in 300 mg-Schritten alle 2 -3 Tage bis zu einer maximalen Dosierung von 3600 mg/Tag erhöht werden. Für einzelne Patienten kann eine langsamere Aufdosierung von Gabapentin angezeigt sein. Die Mindestzeit bis zum Erreichen der Tagesdosis von 1800 mg beträgt eine Woche, bis zum Erreichen der Tagesdosis von 2400 mg insgesamt 2 Wochen und bis zum Erreichen der Tagesdosis von 3600 mg insgesamt 3 Wochen.
Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bei der Behandlung peripherer neuropathischer Schmerzen wie z. B. schmerzhafter diabetischer Neuropathie und postherpetischer Neuralgie wurden in klinischen Studien für eine Behandlungsdauer von mehr als 5 Monaten nicht untersucht. Benötigt ein Patient zur Behandlung peripherer neuropathischer Schmerzen eine über 5 Monate hinausgehende Behandlung, so sollte der behandelnde Arzt den klinischen Zustand des Patienten überprüfen und über die Notwendigkeit einer zusätzlichen Therapie entscheiden.

<u>Hinweise für alle Indikationsgebiete</u>
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 (Siehe Abschnitt 4.4 Atemdepression).

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[a] (mg/Tag)
≥ 80	900 -3600
50 -79	600 -1800
30 -49	300 -900
15 -29	150[b] -600
< 15[c]	150[b] -300

a Die Tagesgesamtdosis sollte in drei Einzeldosen verabreicht werden. Die reduzierten Dosierungen sind für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 79 ml/min) bestimmt.
b Gabe von 300 mg Gabapentin an jedem 2. Tag.
c Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 15 ml/min sollte die Tagesdosis proportional zur Kreatinin-Clearance reduziert werden (z. B.: Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 7,5 ml/min sollten die halbe Tagesdosis von Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15 ml/min erhalten).

Anwendung bei Hämodialyse-Patienten
Zur Erstbehandlung von Hämodialyse-Patienten mit Anurie wird eine 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.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtmaßnahmen für die Anwendung

Falls es unter der Behandlung mit Gabapentin zu einer akuten Pankreatitis kommen sollte, ist das Absetzen von Gabapentin in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.8).
Auch wenn es bei Gabapentin keinerlei Hinweise auf Rebound-Anfälle gibt, kann das abrupte Absetzen von Antikonvulsiva bei Epilepsiepatienten einen Status epilepticus auslösen (siehe Abschnitt 4.2).
Wie bei anderen Antiepileptika kann es bei manchen Patienten unter Gabapentin zu einem Anstieg der Anfallshäufigkeit oder dem Auftreten neuer Anfallsarten kommen.
Wie auch bei anderen Antiepileptika zeigten Versuche, bei 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 (Siehe Abschnitt 4.4 Atemdepression).
Die Auswirkungen einer Langzeitbehandlung (länger als 36 Wochen) mit Gabapentin auf die Lernfähigkeit, Intelligenz und Entwicklung von Kindern und Jugendlichen wurden nicht ausreichend untersucht. Der Nutzen einer solchen verlängerten Therapie muss daher gegen die potentiellen Risiken abgewogen werden.

Atemdepression:

Gabapentin wurde mit schwerer Atemdepression in Verbindung gebracht. Bei Patienten mit einer beeinträchtigten Atemfunktion, Atemwegs- oder neurologischen Erkrankung, Niereninsuffizienz und gleichzeitiger Einnahme von zentral dämpfenden Substanzen sowie bei älteren Patienten ist das Risiko für ein Auftreten dieser schweren Nebenwirkungen möglicherweise höher. Für diese Patienten muss die Dosis ggf . angepasst werden.

Schwere Hautreaktionen
Im Zusammenhang mit Gabapentin wurden Fälle von schweren Hautreaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrome (SJS), toxisch epidermaler Nekrolyses (TEN) und Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) berichtet, die lebensbedrohlich oder tödlich sein können. Die Patienten sollten zum Zeitpunkt der Verschreibung auf die Anzeichen und Symptome der Hautreaktionen hingewiesen und engmaschig auf diese überwacht werden. Beim Auftreten von Anzeichen und Symptomen, die auf diese Reaktionen hinweisen, sollte die Behandlung mit Gabapentin unverzüglich beendet und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden (falls erforderlich).

Wenn der Patient unter der Anwendung von Gabapentin eine schwerwiegende Reaktion wie SJS, TEN oder DRESS entwickelt hat, darf die Behandlung mit Gabapentin bei diesem Patienten zu keinem Zeitpunkt wieder aufgenommen werden.

Laboruntersuchungen
Die semiquantitative Bestimmung von Gesamteiweiß im Urin mittels Teststreifenverfahren kann zu falsch-positiven Ergebnissen führen. Es wird daher empfohlen, ein mit dieser Methode erhaltenes positives Testergebnis durch ein auf einem anderen analytischen Prinzip beruhenden Verfahren zu verifizieren, wie z. B. der Biuret-Methode, turbidimetrischer oder Farbstoffbindungs-Methoden, oder von vornherein diese alternativen Bestimmungsmethoden anzuwenden.

Suizid / Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung
Suizidgedanken und –versuche wurden bei Patienten, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden, berichtet. Eine Meta-Analyse von randomisierten placebokontrollierten Studien mit Antiepileptika zeigte ein gering erhöhtes Risiko von Suizidgedanken und –versuche (siehe Abschnitt 5.1). Der Mechanismus dieses Risikos ist nicht bekannt. Bei mit Gabadal behandelten Patienten wurden nach der Markteinführung Fälle von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten (und Betreuern von Patienten) sollte geraten werden, ärztlichen Rat einzuholen, wenn Anzeichen von Suizidgedanken oder suizidalem Verhalten auftreten. Patienten sollen daher auf Anzeichen von Suizidgedanken und –versuche überwacht werden und eine entsprechende Therapie soll in Betracht gezogen werden. Bei Suizidgedanken und suizidalem Verhalten sollte ein Abbruch der Gabadal behandlung in Erwägung gezogen werden.

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

Myasthenia gravis
Gabapentin sollte bei Patienten mit Myasthenia gravis mit Vorsicht angewendet werden, da nach dem Inverkehrbringen Fälle von Exazerbation der Myasthenia gravis unter Gabapentin berichtet wurden.

Nicht bestimmungsgemäßer Gebrauch, Missbrauchspotenzial und Abhängigkeit

Gabapentin kann eine Arzneimittelabhängigkeit verursachen, die bei therapeutischen Dosen auftreten kann. Es wurde über Fälle von Missbrauch und nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch berichtet. Bei Patienten mit Drogenmissbrauch in der Vorgeschichte kann ein höheres Risiko für nicht bestimmungsgemäßen Gebrauch, Missbrauch und Abhängigkeit von Gabapentin bestehen. Daher sollte Gabapentin bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden. Vor der Verschreibung von Gabapentin sollte das Risiko des Patienten für einen nicht bestimmungsgemäßen Gebrauchs, einen Missbrauch oder einer Abhängigkeit sorgfältig geprüft werden. Patienten, die mit Gabapentin behandelt werden, sollten auf Symptome eines nicht bestimmungsgemäßen Gebrauchs, eines Missbrauchs oder einer Abhängigkeit von Gabapentin, wie z. B. Toleranzentwicklung, Dosissteigerung und wirkstoffsuchendes Verhalten, überwacht werden.

Missbrauch und Abhängigkeit

Entzugssymptome

Nach Absetzen oder Dosisreduktion einer Kurzzeit- oder Langzeitbehandlung mit Gabapentin wurden Entzugssymptome beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Der Patient sollte zu Beginn der Behandlung hierüber informiert werden. Zu den am häufigsten berichteten Symptomen gehören Angst, Schlaflosigkeit, Übelkeit, Schmerzen, Schwitzen, Zittern, Kopfschmerzen, Depression, Krankheitsgefühl, Schwindel und Unwohlsein. Das Auftreten von Entzugssymptomen kann auf eine Arzneimittelabhängigkeit hinweisen. Im Falle des Absetzens oder einer Dosisreduktion von Gabapentin wird empfohlen, dies schrittweise über einen Zeitraum von mindestens 1 Woche zu tun, unabhängig von der Indikation (siehe Abschnitt 4.2).

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.

4.5 Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In einer Studie an gesunden Probanden (N = 12), die eine 60 mg Retardkapsel Morphin 2 Stunden vor der Einnahme von 600 mg Gabapentin erhielten, erhöhte sich die mittlere AUC von Gabapentin im Vergleich zur alleinigen Gabe von Gabapentin um 44 %. Patienten sind daher sorgfältig auf Anzeichen einer ZNS-Depression wie z. B. Somnolenz zu beobachten, und die Gabapentin-oder Morphin-Dosis ist entsprechend zu reduzieren.
Es wurden keine Wechselwirkungen zwischen Gabapentin und Phenobarbital, Phenytoin, Valproinsäure oder Carbamazepin beobachtet.
Die Steady-State-Pharmakokinetik von Gabapentin ist bei gesunden Probanden und Patienten mit Epilepsie, die andere Antiepileptika einnehmen, ähnlich.
Die gleichzeitige Gabe von Gabapentin und oralen Norethindron-und/oder Ethinylestradiol-haltigen Kontrazeptiva hat keinen Einfluss auf die Steady-State-Pharmakokinetik der beiden Substanzen.
Die gleichzeitige Gabe von Gabapentin mit Aluminium-und Magnesium-haltigen Antazida kann die Bioverfügbarkeit von Gabapentin um bis zu 24 % reduzieren. Gabapentin sollte deshalb im Abstand von mindestens 2 Stunden nach Einnahme eines solchen Antazidums eingenommen werden.
Die renale Elimination von Gabapentin wird durch Probenecid nicht verändert.
Die leichte Verminderung der renalen Elimination von Gabapentin bei gleichzeitiger Gabe von Cimetidin gilt als klinisch nicht relevant.
Bei gleichzeitiger Anwendung von Gabapentin und Opioiden kann eine Atemdepression auftreten (Siehe Abschnitt 4.4 Atemdepression).

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-Gaumenspalten, Fehlbildungen im Herz-Kreislauf-System und Neuralrohrdefekte zu beobachten. Eine multiple antiepileptische Arzneimitteltherapie kann mit einem höheren Risiko für angeborene Fehlbildungen einhergehen als die Monotherapie, so dass eine Monotherapie vorgezogen werden sollte, wann immer dies möglich ist. Frauen, bei denen der Eintritt einer Schwangerschaft wahrscheinlich ist oder die sich im gebärfähigen Alter befinden, sollten fachärztlich beraten werden; bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, sollte die Notwendigkeit der antiepileptischen Behandlung überprüft werden. Eine antiepileptische Therapie darf nicht abrupt abgebrochen werden, da dies zu zwischenzeitlichem Auftreten von Anfällen mit möglicherweise ernsthaften Folgen für Mutter und Kind führen könnte. In seltenen Fällen wurde eine Entwicklungsverzögerung bei Kindern von Müttern mit Epilepsie beobachtet. Ob die Entwicklungsverzögerung auf genetische oder soziale Faktoren, die Epilepsie der Mutter oder die antiepileptische Behandlung zurückzuführen ist, lässt sich nicht differenzieren.
Bei Neugeborenen, die in Utero Gabapentin ausgesetzt waren, wurde über ein neonatales Entzugssyndrom berichtet. Die gleichzeitige Verabreichung von Gabapentin und Opioiden während der Schwangerschaft kann das Risiko eines neonatalen Entzugssyndroms erhöhen.
Neugeborene sollten sorgfältig überwacht werden.

Risiko in Bezug auf Gabapentin
Es liegen keine hinreichenden Daten zur Anwendung von Gabapentin bei schwangeren Frauen vor.
Tierversuche ergaben eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Gabapentin sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der potentielle Nutzen für die Mutter ist deutlich größer als das mögliche Risiko für den Fötus.
Es lässt sich nicht mit Sicherheit feststellen, ob die Gabe von Gabapentin während der Schwangerschaft mit einem erhöhten Risiko für angeborene Fehlbildungen einhergeht, einmal aufgrund der Epilepsie selbst, sowie aufgrund der jeweiligen Begleitmedikation mit anderen Antiepileptika während der Schwangerschaften, über die Berichte vorliegen.

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:
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 potentielle Gefahr darstellen. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn und nach Dosiserhöhung.

4.8 Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien zur Epilepsie (Zusatz- und Monotherapie) und neuropathischen Schmerzen beobachteten Nebenwirkungen sind in der nachfolgenden Liste aufgeführt, geordnet nach Organklasse und Häufigkeit (sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, < 1/10), gelegentlich (≥1/1.000, < 1/100) und selten (≥1/10.000, < 1/1.000). Wurde eine Nebenwirkung in verschiedenen Studien mit einer unterschiedlichen Häufigkeit erfasst, erfolgte die Einstufung entsprechend dem jeweils häufigsten Auftreten.
Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmender Schwere angegeben.

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

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

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

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:
Häufig: Anorexie, gesteigerter Appetit
Gelegentlich: Hyperglykämie (am häufigsten bei Diabetikern beobachtet)
Selten: Hypoglykämie (am häufigsten bei Diabetikern beobachtet)
Nicht bekannt: Hyponatriämie

Psychiatrische Erkrankungen:
Häufig: Feindseligkeit, Verwirrtheitszustände und Affektlabilität, Depressionen, Angst, Nervosität, Denkstörungen
Gelegentlich: Agitiertheit
Selten: Halluzinationen, Arzneimittelabhängigkeit

Häufigkeit nicht bekannt: Selbstmordgedanken

Erkrankungen des Nervensystems:

Sehr häufig:	Somnolenz, Schwindelgefühl, Ataxie
Häufig:	Krämpfe, Hyperkinesie, Dysarthrie, Amnesie, Tremor, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Missempfindungen wie z. B. Parästhesie, Hypästhesie, Koordinationsstörungen, Nystagmus, verstärkte, abgeschwächte oder fehlende Reflexe
Gelegentlich:	Geistige Beeinträchtigung
Selten:	Bewegungsstörungen (z. B. Choreoathetose, Dyskinesie, Dystonie), Verlust des Bewusstseins

Augenerkrankungen:

Häufig:	Sehstörungen wie z. B. Amblyopie, Diplopie

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:

Häufig:	Schwindel
Selten:	Tinnitus

Herzerkrankungen:

Selten:	Palpitationen

Gefäßerkrankungen:

Häufig:	Hypertonie, Vasodilatation

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Häufig:	Dyspnoe, Bronchitis, Pharyngitis, Husten, Rhinitis
Selten:	Atemdepression

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig:	Erbrechen, Übelkeit, Zahnanomalien, Gingivitis, Diarrhoe, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Obstipation, Trockenheit von Mund oder Rachen, Flatulenz
Gelegentlich:	Dysphagie
Nicht bekannt:	Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen:

Selten:	Hepatitis, Ikterus

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Häufig:	Gesichtsödeme, Purpura, zumeist beschrieben als Blutergüsse aufgrund eines physischen Traumas, Hautausschlag, Pruritus, Akne
Nicht bekannt:	Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse. Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (siehe Abschnitt 4.4), Erythema multiforme, Angioödem, Alopezie.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs-und Knochenerkrankungen:

Häufig:	Arthralgie, Myalgie, Rückenschmerzen, Muskelzucken
Nicht bekannt:	Myoklonus, Exazerbation einer Myasthenia gravis

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Häufig:	Inkontinenz
Selten:	akutes Nierenversagen

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:
Häufig: Impotenz

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:
Sehr häufig: Ermüdung, Fieber
Häufig: periphere Ödeme, anormaler Gang, Asthenie, Schmerzen, Unwohlsein, Grippesymptome
Gelegentlich: Sturz, generalisierte Ödeme
Selten: Entzugserscheinungen,* Brustschmerzen. Plötzliche Todesfälle mit ungeklärter Ursache wurden berichtet; ein Kausalzusammenhang zur Behandlung mit Gabapentin wurde nicht festgestellt.

Untersuchungen:
Häufig: herabgesetzte Leukozytenzahl, Gewichtszunahme
Selten: Fluktuation des Blutzuckerspiegels bei Diabetikern, erhöhte Werte in Leberfunktionstests

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen:
Häufig: unfallbedingte Verletzungen, Frakturen, Abschürfungen

Unter der Behandlung mit Gabapentin wurden Fälle von akuter Pankreatitis berichtet. Der Kausalzusammenhang mit Gabapentin ist unklar (siehe Abschnitt 4.4).
Über Atemwegsinfekte, Otitis media, Krämpfe und Bronchitis wurde nur in klinischen Studien bei Kindern berichtet. Außerdem wurde in klinischen Studien bei Kindern häufig aggressives Verhalten und Hyperkinesien berichtet.

*Nach Absetzen oder Dosisreduktion einer Kurzzeit- oder Langzeitbehandlung mit Gabapentin wurden Entzugssymptome beobachtet. Entzugssymptome können kurz nach dem Absetzen oder der Dosisreduktion auftreten, in der Regel innerhalb von 48 Stunden

(siehe Abschnitt 4.4).

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 nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

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, 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.
Gabapentin ist zwar dialysierbar, eine Hämodialyse ist jedoch erfahrungsgemäß normalerweise nicht erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung kann eine Hämodialyse jedoch angezeigt

sein.
Eine orale letale Gabapentin-Dosis konnte bei Mäusen und Ratten, die Dosen bis zu 8000 mg/kg erhielten, nicht ermittelt werden. Anzeichen einer akuten Toxizität bei Tieren beinhalteten Ataxie, erschwerte Atmung, Ptose, Hypoaktivität oder Erregung.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika, andere Analgetika und Antipyretika, Gabapentinoids
ATC-Code: N02BF01

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 mehrerer anderer Wirkstoffe, die mit GABA-Synapsen interagieren, wie z. B. Valproat, Barbituraten, Benzodiazepinen, GABA-Transaminase-Hemmern, GABA-Aufnahmehemmern, GABA-Agonisten und GABA-Prodrugs. In-vitro-Untersuchungen mit 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 alpha2-delta-Untereinheiten von spannungsabhängigen Calciumkanälen identifiziert.
In klinisch relevanten Konzentrationen bindet Gabapentin nicht an andere häufig vorkommende Arzneimittel-oder Neurotransmitterrezeptoren im Gehirn wie z. B. $GABA_A$ -, $GABA_B$ -Benzodiazepin-, Glutamat-, Glycin-oder N-Methyl-d-Aspartat-Rezeptoren.
In vitro interagiert Gabapentin nicht mit Natrium-Kanälen und unterscheidet sich dadurch von Phenytoin und Carbamazepin. Gabapentin senkt in einigen In-vitro-Testsystemen zum Teil das Ansprechen auf den Glutamat-Agonisten N-Methyl-d-Aspartat (NMDA), allerdings nur in Konzentrationen über 100 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-Synthesehemmer ausgelöst werden, ebenso in genetischen Anfallsmodellen.
Eine klinische Studie zur Zusatztherapie partieller Krampfanfälle bei pädiatrischen Patienten im Alter von 3 -12 Jahren zeigte einen numerischen, aber nicht statistisch signifikanten Unterschied bei der 50 % Responderrate zugunsten der Gabapentingruppe im Vergleich zu Plazebo. Zusätzliche „Post-Hoc"-Analysen der Responderrate, aufgeschlüsselt nach Alter, ließ keinen statistisch signifikanten Effekt des Alters erkennen, weder als kontinuierliche noch als dichotome Variable (Altersgruppe 3 -5 und 6 -12 Jahre). Die Daten aus dieser Post-Hoc-Analyse sind in der nachstehenden 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 wurde definiert als alle Patienten, die für die Studienmedikation randomisiert wurden und sowohl für die Baseline- als auch die Doppelblind-Studienphase ein auswertbares Krampfanfalltagebuch über 28 Tage besaßen.

Eine Meta-Analyse von randomisierten, placebokontrollierten Studien von 11 Antiepileptika (insges. 199 Studien, in denen 27 863 Patienten in der Verumgruppe und 16 029 Patienten in der Placebogruppe eingeschlossen waren) in der Behandlung von Epilepsie, psychiatrischen Erkrankungen (inklusive Bipolaren Störungen, Schizophrenie und Angststörung) oder anderen Erkrankungen (inklusive neuropathische Schmerzen) hat gezeigt, dass Antiepileptika mit einem erhöhten Risiko für suizidale Ereignisse (Suizidgedanken und -versuche) im Vergleich zu Placebo verbunden sind. Die Ergebnisse waren gleichmäßig über alle untersuchten Präparate verteilt und traten zwischen der zweiten und 24. Behandlungswoche auf. Das Risiko für Suizidgedanken und –versuche bei Patienten mit einer Antiepileptika-Therapie wird auf 0,43 % geschätzt, nahezu doppelt so hoch wie in der Placebogruppe von 0,24 %, was einer Zunahme von 2 pro 1000 Patienten zusätzlich in der Verumgruppe verglichen mit der Placebogruppe entspricht.

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 µg/ml und 20 µg/ml lagen, erlauben die gemessenen Plasmakonzentrationen keinen Aufschluss über die Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit. Pharmakokinetische Parameter sind in Tabelle 3 aufgeführt.

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

Pharmakokinetischer Parameter	300 mg (n = 7)		400 mg (n = 14)		800 mg (n = 14)	
	Mittelwert	(% CV)	Mittelwert	(% CV)	Mittelwert	(% CV)
C_{max} (µg/ml)	4,02	(24)	5,74	(38)	8,71	(29)
t_{max} (h)	2,7	(18)	2,1	(54)	1,6	(76)
T1/2 (h)	5,2	(12)	10,8	(89)	10,6	(41)
AUC (0-8) (µg x h/ml)	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
Ae% (%)	n.b.	n.b.	47,2	(25)	34,4	(37)

C_{max} = maximale Steady-State-Plasmakonzentration
t_{max} = Zeitpunkt von C_{max}
T1/2 = 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

Verteilung

Gabapentin wird nicht an Plasmaproteine gebunden und hat ein Verteilungsvolumen von 57,7 Liter. Bei Patienten mit Epilepsie betragen die Gabapentin-Konzentrationen in der Zerebrospinalflüssigkeit ungefähr 20 % der entsprechenden minimalen Steady-State-Plasmakonzentrationen. Gabapentin geht in die Muttermilch stillender Frauen über.

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

Elimination
Gabapentin wird ausschließlich unverändert über die Niere ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit von Gabapentin ist dosisunabhängig und beträgt durchschnittlich 5 bis 7 Stunden.
Bei älteren Patienten und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Gabapentin-Plasma-Clearance herabgesetzt. Eliminationsgeschwindigkeitskonstante, Plasma-Clearance und renale Clearance von Gabapentin verhalten sich direkt proportional zur Kreatinin-Clearance.
Gabapentin wird durch Hämodialyse aus dem Plasma entfernt. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Patienten, die sich einer Hämodialyse unterziehen, wird eine Anpassung der Dosierung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).
Die Pharmakokinetik von Gabapentin bei Kindern wurde bei 50 gesunden Probanden im Alter zwischen 1 Monat und 12 Jahren ermittelt. In der Regel gleichen die Plasmakonzentrationen von Gabapentin bei Kindern > 5 Jahre nach Dosierung auf mg/kg KG-Basis denen bei Erwachsenen.

Linearität/Nicht-Linearität
Die Bioverfügbarkeit von Gabapentin (Anteil der resorbierten Dosis) nimmt mit zunehmender Dosis ab, was den pharmakokinetischen Parametern, die von dem Bioverfügbarkeitsparameter (F) abhängen, z. B. Ae%, CL/F, Vd/F, eine Nicht-Linearität verleiht. Die Eliminationspharmakokinetik (pharmakokinetische Parameter, die F nicht beinhalten, wie z. B. CLr und T1/2) lässt sich durch eine lineare Pharmakokinetik am Besten beschreiben. Die Steady-State-Plasmakonzentrationen von Gabapentin können von Einzeldosis-Daten abgeleitet werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Kanzerogenität
Gabapentin wurde zwei Jahre lang Mäusen in Dosen von 200, 600 und 2000 mg/kg/Tag und Ratten in Dosen von 250, 1000 und 2000 mg/kg/Tag über die Nahrung verabreicht. Lediglich bei männlichen Ratten wurde in der höchsten Dosisstufe eine statistisch signifikante Erhöhung der Inzidenz von Pankreastumoren (Azinuszelltumoren) beobachtet. Die maximalen Gabapentin-Plasmakonzentrationen liegen bei Ratten bei Gaben von 2000 mg/kg Gabapentin täglich um den Faktor 10 höher als die 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 Potential. In In-vitro-Standardtests unter Verwendung von Bakterien- oder Säugetierzellen war es nicht mutagen. Gabapentin induzierte weder in vitro noch in vivo strukturelle Chromosomenaberrationen in Säugetierzellen und führte nicht zu Mikronukleus-Bildung im Knochenmark von Hamstern.

Beeinträchtigung der Fertilität
Unerwünschte Wirkungen auf die Fertilität oder Reproduktion bei Ratten wurden bei Dosen bis zu 2000 mg/kg (etwa das Fünffache der maximal empfohlenen Tagesdosis beim Menschen auf der Basis mg/m^2 Körperoberfläche) nicht beobachtet.

Teratogenität

Gabapentin führte im Vergleich zu Kontrollgruppen nicht zu einer Erhöhung der Inzidenz von Fehlbildungen bei Nachkommen von Mäusen, Ratten oder Kaninchen, die das bis zu 50-, 30-bzw. 25fache der Tagesdosis von 3600 mg beim Menschen erhielten (das Vier-, Fünf-bzw. Achtfache der Tagesdosis beim Menschen auf mg/ m^2-Basis).
Gabapentin induzierte eine verzögerte Knochenbildung des Schädels, der Wirbelsäule sowie der vorderen und hinteren Extremitäten von Nagern, was auf ein verzögertes fötales Wachstum hindeutet. Zu diesen Effekten kam es unter oraler Gabe von 1000 bzw. 3000 mg/kg/Tag an trächtige Mäuse während der Organogenese und von 500, 1000 bzw. 2000 mg/kg an Ratten vor oder während der Paarung und während der gesamten Trächtigkeit. Diese Dosen entsprechen in etwa dem 1-bis 5fachen der Tagesdosis von 3600 mg beim Menschen auf mg/ m^2-Basis.
Bei trächtigen Mäusen wurden bei Gabe von 500 mg/kg/Tag (ungefähr ½ der Tagesdosis beim Menschen auf mg/ m^2-Basis) keine teratogene Wirkung beobachtet.
Zu einer erhöhten Inzidenz von Hydrouretern und/oder Hydronephrosen kam es bei Ratten in einer Fertilitäts-und allgemeinen Reproduktionsstudie bei Gabe von 2000 mg/kg/Tag, in einer Teratogenitätsstudie bei Gabe von 1500 mg/kg/Tag, sowie in einer Peri- und Postnatalstudie bei Gabe von 500, 1000 und 2000 mg/kg/Tag. Die Relevanz dieser Ergebnisse ist nicht bekannt, doch wurden sie mit Entwicklungsverzögerungen in Zusammenhang gebracht. Diese Dosen entsprechen in etwa dem 1-bis 5fachen der Humandosis von 3600 mg auf mg/ m^2-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 ¼-bis 8fachen der Tagesdosis von 3600 mg beim Menschen auf mg/m^2-Basis.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat, Gelatine, Titandioxid (E171), rotes Eisenoxid (E172).

6.2. Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3. Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung (PVC/PVDC-Aluminiumfolie)
Gabadal ist in Packungen zu 30 und 100 Kapseln erhältlich

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pharmaselect International Beteiligungs GmbH
1020 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-24924

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

30.4.2003 / 06.10.2009

10. STAND DER INFORMATION

März 2026

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig