1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Gabapentin Holsten 100 mg Hartkapseln
Gabapentin Holsten 300 mg Hartkapseln
Gabapentin Holsten 400 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Gabapentin Holsten 100 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 100 mg Gabapentin. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Hartkapsel zu 100 mg enthält 15,992 mg Lactose (als Monohydrat).

Gabapentin Holsten 300 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 300 mg Gabapentin. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Hartkapsel zu 300 mg enthält 47,974 mg Lactose (als Monohydrat).

Gabapentin Holsten 400 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 400 mg Gabapentin. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Hartkapsel zu 400 mg enthält 63,966 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Gabapentin Holsten 100 mg Hartkapseln

Weiße Hartkapseln und mit „100“ bedruckt.

Gabapentin Holsten 300 mg Hartkapseln

Gelbe Hartkapseln und mit „300“ bedruckt.

Gabapentin Holsten 400 mg Hartkapseln

Gelb-orange Hartkapseln und mit „400“ bedruckt.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Epilepsie

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

Gabapentin ist angezeigt zur 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 bei Erwachsenen, wie schmerzhafte diabetische Neuropathie und postherpetische Neuralgie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Gabapentin kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Die Hartkapseln sollten unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit (z. B. ein Glas Wasser) eingenommen werden.

Tabelle 1 zeigt das Titrationsschema für den Beginn der Behandlung für alle Anwendungsgebiete, das bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren empfohlen wird. Dosierungsanweisungen für Kinder unter 12 Jahren finden sich unter einer eigenen Überschrift weiter unten in diesem Abschnitt.

Siehe Tabelle 1

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 Langzeitbehandlung notwendig. Die Dosierung wird vom behandelnden Arzt entsprechend der individuellen Verträglichkeit und Wirksamkeit festgelegt.

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren:
In klinischen Studien lag die wirksame Gabapentin-Dosis zwischen 900 und 3.600 mg/Tag. Die Behandlung kann mit einer Aufdosierung, wie in Tabelle 1 beschrieben, oder mit dreimal täglich 300 mg an Tag 1 begonnen werden.

Danach kann die Dosis abhängig von der individuellen Verträglichkeit und vom Ansprechen des Patienten weiter in Schritten von 300 mg/Tag alle 2 – 3 Tage auf eine maximale Dosis von 3.600 mg/Tag erhöht werden. Bei einzelnen Patienten kann eine langsamere Aufdosierung notwendig 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. Dosierungen von bis zu 4.800 mg/Tag wurden in offenen klinischen Langzeitstudien gut vertragen.

Die Tagesgesamtdosis sollte auf drei Einzelgaben verteilt werden. Der zeitliche Abstand zwischen den Einzelgaben sollte 12 Stunden nicht überschreiten, um das Auftreten von erneuten Krämpfen zu vermeiden.

Kinder ab 6 Jahren:
Die Anfangsdosis sollte bei 10 bis 15 mg/kg/Tag liegen. Die wirksame Dosis wird durch Aufdosierung über etwa 3 Tage erreicht. Die wirksame Gabapentin-Dosis liegt bei Kindern ab 6 Jahren bei 25 bis 35 mg/kg/Tag. Dosierungen von bis zu 50 mg/kg/Tag wurden in einer klinischen Langzeitstudie gut vertragen. Die Tagesgesamtdosis sollte auf drei Einzelgaben verteilt werden. Der maximale Zeitabstand zwischen den Einzelgaben sollte 12 Stunden nicht überschreiten.

Zur Optimierung der Therapie ist eine Überwachung der Plasmakonzentration von Gabapentin nicht notwendig. Gabapentin kann in Kombination mit anderen Antiepileptika angewendet werden, ohne dass eine Änderung der Plasmakonzentration von Gabapentin oder der Serumkonzentration der anderen Antiepileptika zu befürchten ist.

Periphere neuropathische Schmerzen

Erwachsene:
Die Therapie kann mit der in Tabelle 1 beschriebenen Dosistitration begonnen werden. Alternativ beträgt die Anfangsdosis 900 mg/Tag, verteilt auf drei gleiche Einzeldosen.

Danach kann die Dosis entsprechend der individuellen Verträglichkeit und des Ansprechens des Patienten weiter in Schritten von 300 mg/Tag alle 2 – 3 Tage auf eine maximale Dosis von 3.600 mg/Tag erhöht werden. Bei einzelnen Patienten kann eine langsamere Aufdosierung notwendig sein.

Die Mindestzeit bis zum Erreichen einer Dosis von 1.800 mg/Tag beträgt 1 Woche, bis zum Erreichen von 2.400 mg/Tag insgesamt 2 Wochen und bis zum Erreichen von 3.600 mg/Tag insgesamt 3 Wochen.

Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Gabapentin bei der Behandlung peripherer neuropathischer Schmerzen, wie schmerzhafte diabetische Neuropathie oder postherpetische Neuralgie, wurde in klinischen Studien nicht über mehr als 5 Monate untersucht. Ist bei einem Patienten mit neuropathischen Schmerzen eine Behandlungsdauer von mehr als 5 Monaten notwendig, soll 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, d. h., Patienten mit geringem Körpergewicht oder nach Organtransplantation etc., sollte die Dosis langsamer erhöht werden, entweder unter Verwendung niedrigerer Dosisstärken oder mit größeren Abständen zwischen den Dosiserhöhungen.

Anwendung bei älteren Patienten (über 65 Jahren)

Bei älteren Patienten kann eine Dosisanpassung aufgrund der nachlassenden Nierenfunktion im Alter 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. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz können Gabapentin Holsten 100 mg Hartkapseln gegeben werden, um den Dosierungsempfehlungen zu folgen.

Siehe Tabelle 2 auf Seite 2

Anwendung bei Hämodialyse-Patienten

Zur Erstbehandlung von Hämodialyse-Patienten mit Anurie, die bisher nie Gabapentin erhalten haben, wird eine Anfangsdosierung

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

Tabelle 2	
GABAPENTIN-DOSIERUNG BEI ERWACHSENEN MIT EINGESCHRÄNKTER NIEREN-FUNKTION	
Kreatinin-Clearance (ml/min)	Tagesgesamtdosis[a] (mg/Tag)
≥ 80	900 – 3.600
50 – 79	600 – 1.800
30 – 49	300 – 900
15 – 29	150[b] – 600
< 15[c]	150[b] – 300

[a] Die Tagesgesamtdosis soll auf drei Einzeldosen verteilt werden. Die niedrigeren Dosierungen sind für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 79 ml/min).

[b] 300 mg Gabapentin an jedem 2. Tag.

[c] Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 15 ml/min sollte die Tagesdosis proportional zur Kreatinin-Clearance gesenkt werden (z. B. sollten Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 7,5 ml/min die halbe Tagesdosis von Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15 ml/min erhalten).

von 300 bis 400 mg Gabapentin, anschließend nach einer jeweils 4-stündigen Hämodialyse eine Dosis von 200 bis 300 mg Gabapentin empfohlen. An dialysefreien Tagen sollte keine Behandlung mit Gabapentin erfolgen.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, die sich einer Hämodialyse unterziehen, richtet sich die Gabapentin-Erhaltungsdosis nach den Dosierungsempfehlungen in Tabelle 2. Zusätzlich zur Erhaltungsdosis wird die Anwendung von 200 bis 300 mg Gabapentin nach jeder 4-stündigen Hämodialyse empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteilen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwere Hautreaktionen

Im Zusammenhang mit Gabapentin wurden Fälle von schweren Hautreaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxisch epidermaler Nekrolyse (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.

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).

Gleichzeitige Anwendung mit Opioiden und anderen ZNS-dämpfenden Arzneimitteln

Patienten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln zur Dämpfung des Zentralnervensystems (ZNS), einschließlich Opioiden, behandelt werden müssen, sind sorgfältig auf Anzeichen einer ZNS-Dämpfung, 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 Gabapentindosis oder die gleichzeitige Behandlung mit ZNS-dämpfenden Arzneimitteln, einschließlich Opioiden, ist entsprechend zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.5).

Bei der Verordnung von Gabapentin zur gleichzeitigen Anwendung mit Opioiden ist aufgrund des Risikos einer ZNS-Dämpfung Vorsicht geboten. In einer populationsbasierten, eingebetteten Fall-Kontroll-Beobachtungsstudie mit Opioid-Anwendern wurde eine gleichzeitige Verordnung von Opioiden und Gabapentin mit einem erhöhten Risiko für Opioid-bedingte Todesfälle im Vergleich zur alleinigen Verordnung von Opioiden in Verbindung gebracht (adjustierte Odds Ratio [aOR], 1,49 [95 %-KI, 1,18 bis 1,88, p < 0,001]).

Atemdepression

Gabapentin wurde mit schwerer Atemdepression in Verbindung gebracht. Patienten zeigten eine beeinträchtigte Atemfunktion, Atemwegs- oder neurologische Erkrankung, Niereninsuffizienz und Probleme bei gleichzeitiger Einnahme von auf das zentrale Nervensystem wirkenden Antidepressiva. Bei älteren Patienten ist das Risiko für ein Auftreten dieser schweren Nebenwirkungen möglicherweise höher. Für diese Patienten muss die Dosis ggf. angepasst werden.

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. Es wurden Fälle von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten bei Patienten, die mit Gabapentin behandelt wurden, nach Markteinführung beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten (und deren Betreuer) sollte geraten werden, medizinische Hilfe einzuholen, wenn Anzeichen für Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten. Patienten sollten hinsichtlich Anzeichen von Suizidgedanken und suizidalen Verhaltensweisen überwacht und eine geeignete Behandlung in Erwägung gezogen werden. Das Beenden der Therapie mit Gabapentin sollte beim Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten in Betracht gezogen werden.

Akute Pankreatitis

Kommt es bei einem Patienten während der Behandlung mit Gabapentin zu einer akuten Pankreatitis, ist das Absetzen der Behandlung in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.8).

Anfälle

Obwohl es keine Hinweise auf Rebound-Anfälle unter Gabapentin gibt, kann das abrupte Absetzen von Antikonvulsiva bei epileptischen Patienten einen Status epilepticus hervorrufen (siehe Abschnitt 4.2).

Wie bei anderen Antiepileptika kann es bei manchen Patienten unter Gabapentin zu einer erhöhten Anfallshäufigkeit oder zum Auftreten neuer Anfallsarten kommen.

Wie bei anderen Antiepileptika zeigten Versuche bei therapierefraktären Patienten, die mit mehr als einem Antiepileptikum behandelt werden, gleichzeitig gegebene Antiepileptika abzusetzen, um so eine Monotherapie mit Gabapentin zu erreichen, eine geringe Erfolgsrate.

Gabapentin gilt als nicht wirksam bei primär generalisierten Anfällen, z. B. Absencen, und kann diese bei manchen Patienten verstärken. Gabapentin sollte deshalb bei Patienten mit gemischten Anfällen, einschließlich Absencen, mit Vorsicht angewendet werden.

Ältere Patienten (über 65 Jahre)

Systematische Untersuchungen mit Gabapentin bei Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter wurden nicht durchgeführt. In einer doppelblinden Studie mit Patienten mit neuropathischen Schmerzen kam es bei einem etwas höheren Anteil der Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter im Vergleich zu jüngeren Patienten zu Somnolenz, peripheren Ödemen und Asthenie. Abgesehen von diesen Ergebnissen liefern klinische Untersuchungen in dieser Altersgruppe keine Hinweise darauf, dass sich das Nebenwirkungsprofil von dem jüngeren Patienten unterscheidet.

Kinder und Jugendliche

Die Auswirkungen einer Langzeitanwendung (über mehr als 36 Wochen) von Gabapentin auf die Lernfähigkeit, Intelligenz und Entwicklung von Kindern und Jugendlichen wurden nicht ausreichend untersucht. Deshalb ist

der Nutzen der Langzeitanwendung gegen die möglichen Risiken der Behandlung abzuwägen.

Schwindelgefühl und Somnolenz, Verlust des Bewusstseins, Verwirrtheit und geistige Beeinträchtigung

In Zusammenhang mit einer Gabapentin-Behandlung traten Schwindelgefühl und Somnolenz auf, wodurch es bei älteren Patienten häufiger zu einer versehentlichen Verletzung (Sturz) 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 des Arzneimittels vertraut sind.

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 Anzeichen und Symptome eines nicht bestimmungsgemäßen Gebrauchs, eines Missbrauchs oder einer Abhängigkeit von Gabapentin, wie z. B. Toleranzentwicklung, Dosissteigerung und wirkstoffsuchendes Verhalten, überwacht werden.

Entzugssymptome

Nach Absetzen einer Kurzzeit- oder Langzeitbehandlung mit Gabapentin wurden Entzugssymptome beobachtet. Entzugssymptome können kurz nach dem Absetzen auftreten, in der Regel innerhalb von 48 Stunden. Zu den am häufigsten berichteten Symptomen gehören Angst, Schlaflosigkeit, Übelkeit, Schmerzen, Schwitzen, Zittern, Kopfschmerzen, Depression, Krankheitsgefühl, Schwindel und Unwohlsein. Das Auftreten von Entzugssymptomen nach dem Absetzen von Gabapentin kann auf eine Arzneimittelabhängigkeit hinweisen (siehe Abschnitt 4.8). Der Patient sollte zu Beginn der Behandlung hierüber informiert werden. Im Falle des Absetzens von Gabapentin wird empfohlen, dies schrittweise über einen Zeitraum von mindestens 1 Woche zu tun, unabhängig von der Indikation (siehe Abschnitt 4.2).

Laboruntersuchungen

Bei der semiquantitativen Bestimmung von Gesamteiweiß im Urin mittels Teststreifenverfahren kann es zu falsch-positiven Ergebnissen kommen. Es wird deshalb empfohlen, ein mit diesem Verfahren erhaltenes positives Testergebnis durch Methoden, die auf anderen Analyseverfahren, wie z. B. der Biuret-Methode, der Turbidimetrie oder der Farbstoffbindung, basieren, zu verifizieren oder diese alternativen Bestimmungsmethoden grundsätzlich anzuwenden.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Gabapentin Holsten Hartkapseln enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Gabapentin Holsten Hartkapseln nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es liegen Spontanmeldungen und Fallberichte in der Literatur über Atemdepression, Sedierung und Todesfälle in Zusammenhang mit Gabapentin bei einer gleichzeitigen Anwendung mit ZNS-dämpfenden Arzneimitteln, einschließlich Opioiden, vor. In einigen dieser Berichte sahen die Autoren Kombination von Gabapentin und Opioiden als besonders bedenklich bei schwächeren Patienten, älteren Patienten, Patienten mit schwerwiegenden zugrunde liegenden Atemwegserkrankungen, Polypharmazie-Patienten und Patienten mit Substanzmissbrauch an.

In einer Studie mit gesunden Probanden (N = 12), die eine 60-mg-Retardkapsel Morphin 2 Stunden vor der Einnahme von 600 mg Gabapentin als Kapsel erhalten hatten, erhöhte sich die mittlere AUC von Gabapentin im Vergleich zur alleinigen Gabe von Gabapentin ohne Morphin 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 und Carbamazepin beobachtet.

Die Steady-State-Pharmakokinetik von Gabapentin ist bei Gesunden und Epilepsiepatienten, die diese Antiepileptika anwenden, ähnlich.

Die gleichzeitige Anwendung von Gabapentin mit oralen Kontrazeptiva, die Norethisteron- und/oder Ethinylestradiol enthalten, hat keinen Einfluss auf die Steady-State-Pharmakokinetik der beiden Substanzen.

Die gleichzeitige Verabreichung von Gabapentin und Magnesium- oder Aluminium-haltigen Antazida reduziert die Bioverfügbarkeit von Gabapentin um bis zu 24 %. Es wird deshalb empfohlen, Gabapentin frühestens 2 Stunden nach Einnahme eines solchen Antazidums einzunehmen.

Die renale Elimination von Gabapentin wird durch Probenecid nicht verändert.

Die leichte Verminderung der renalen Elimination von Gabapentin bei gleichzeitiger Gabe von Cimetidin ist klinisch wahrscheinlich nicht relevant.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Risiko in Bezug auf Epilepsie und antiepileptische Arzneimittel im Allgemeinen
Frauen im gebärfähigen Alter, insbesondere Frauen, die eine Schwangerschaft planen oder schwanger sind, sollten eine fachkundige Beratung bezüglich des potenziellen Risikos für den Fötus durch epileptische Anfälle und antiepileptische Behandlung erhalten. Wenn eine Frau eine Schwangerschaft plant, sollte die Notwendigkeit einer antiepileptischen Behandlung geprüft werden. Bei Frauen, die wegen Epilepsie behandelt werden, sollte die antiepileptische Therapie nicht abrupt abgebrochen werden, da dies zum erneuten Auftreten von epileptischen Anfällen mit ernsthaften Folgen für Mutter und Kind führen kann. 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.

Risiko in Bezug auf Gabapentin

Gabapentin passiert die menschliche Plazentaschranke.
In einer Beobachtungsstudie mit mehr als 1.700 schwangeren Frauen in skandinavischen Ländern, die im ersten Trimester Gabapentin angewendet haben, zeigte sich kein erhöhtes Risiko schwerer angeborener Fehlbildungen bei den Gabapentin-exponierten Kindern im Vergleich zu den nicht exponierten Kindern sowie im Vergleich zu den Kindern, die Pregabalin, Lamotrigin und Pregabalin oder Lamotrigin exponiert waren. Ebenso wurde bei Kindern, die während der Schwangerschaft mit Gabapentin exponiert waren, kein erhöhtes Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen beobachtet.
Es gab begrenzte Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für ein niedriges Geburtsgewicht und Frühgeburten, jedoch nicht für Totgeburten, ein niedriges Gestationsalter, einen niedrigen Apgar-Wert nach 5 Minuten und Mikrozephalie bei Neugeborenen von Frauen, die Gabapentin einnahmen.
Tierversuche ergaben eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).
Gabapentin kann bei klinischer Notwendigkeit im ersten Trimester der Schwangerschaft angewendet werden.
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.

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 einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Gabapentin wirkt auf das zentrale Nervensystem und kann zu Benommenheit, Schwindel oder ähnlichen Symptomen führen. Selbst bei leichter oder mäßiger Ausprägung können diese unerwünschten Wirkungen bei Patienten, die ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen, gefährlich sein. Dies gilt vor allem zu Beginn der Behandlung und nach einer Dosiserhöhung.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die in klinischen Studien zur Epilepsie (Zusatz- oder Monotherapie) und zu neuropathischen Schmerzen beobachtet wurden, sind nachfolgend nach Organklasse und Häufigkeit aufgelistet:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)

Trat eine Nebenwirkung in den einzelnen klinischen Studien mit einer unterschiedlichen Häufigkeit auf, so wird sie entsprechend dem jeweils häufigsten Auftreten aufgeführt.

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.

In den einzelnen Häufigkeitsgruppen sind die Nebenwirkungen nach abnehmender Schwere angegeben.

Siehe Tabelle

Unter der Behandlung mit Gabapentin wurde über Fälle einer akuten 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.

Atemwegsinfektionen, Otitis media, Krampfanfälle und Bronchitis wurden nur in klinischen Studien mit Kindern dokumentiert. In klinischen Studien mit Kindern wurde außerdem häufig aggressives Verhalten und Hyperkinesie beobachtet.

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-

Organsystem	*Nebenwirkungen*
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig:	Virusinfektionen
Häufig:	Pneumonie, Atemwegsinfektionen, Harnwegsinfektionen, sonstige Infektionen, Otitis media
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Häufig:	Leukopenie
Nicht bekannt:	*Thrombozytopenie*
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich:	allergische Reaktionen (z. B. Urtikaria)
Nicht bekannt:	*Hypersensitivitätssyndrom (eine systemische Reaktion mit unterschiedlicher Erscheinungsform, die Fieber, Ausschlag, Hepatitis, Lymphadenopathie, Eosinophilie, Anaphylaxie und gelegentlich andere Anzeichen und Symptome einschließen kann)*
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, Depression, Angst, Nervosität, Denkstörungen
Gelegentlich:	Agitiertheit
Nicht bekannt:	Suizidgedanken, Halluzinationen**,** Arzneimittelabhängigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Somnolenz, Schwindel, Ataxie
Häufig:	Krampfanfälle, Hyperkinesie, Dysarthrie, Amnesie, Tremor, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Missempfindungen wie Parästhesien, Hypästhesie, Koordinationsstörungen, Nystagmus, verstärkte, abgeschwächte oder fehlende Reflexe
Gelegentlich:	Hypokinesie, geistige Beeinträchtigungen
Selten:	Verlust des Bewusstseins
Nicht bekannt:	*andere Bewegungsstörungen (z. B. Choreoathetose, Dyskinesie, Dystonie)*
Augenerkrankungen	
Häufig:	Sehstörungen, wie Amblyopie, Diplopie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Häufig:	Vertigo
Nicht bekannt:	*Tinnitus*
Herzerkrankungen	
Gelegentlich:	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, Diarrhö, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Obstipation, Mund- und Rachentrockenheit, Flatulenz
Gelegentlich:	Dysphagie
Nicht bekannt:	*Pankreatitis*
Leber- und Gallenerkrankungen	
Nicht bekannt:	*Hepatitis,Ikterus*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig:	Gesichtsödeme, Purpura (am häufigsten beschrieben als Blutergüsse infolge eines physischen Traumas), Hautausschlag, Pruritus, Akne
Nicht bekannt:	*Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Angioödeme, Erythema multiforme, Alopezie, DRESS-Syndrom (arzneimittelinduzierter Hautausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen; siehe Abschnitt 4.4)*

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 5

Fortsetzung der Tabelle

Organsystem	Nebenwirkungen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Häufig:	Arthralgie, Myalgie, Rückenschmerzen, Muskelzucken
Nicht bekannt:	*Rhabdomyolyse, Myoklonus*
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Nicht bekannt	*akutes Nierenversagen, Inkontinenz*
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig:	Impotenz
Nicht bekannt:	*Brusthypertrophie, Gynäkomastie, sexuelle Funktionsstörungen (einschließlich Veränderungen der Libido, Ejakulationsstörungen und Anorgasmie)*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Ermüdung Fieber
Häufig:	periphere Ödeme, anormaler Gang, Asthenie, Schmerzen, Unwohlsein, Grippesyndrom
Gelegentlich:	Generalisierte Ödeme, Sturz
Nicht bekannt:	*Entzugssymptome* Brustschmerz. Plötzliche Todesfälle mit ungeklärter Ursache wurden berichtet, wobei ein Kausalzusammenhang zur Behandlung mit Gabapentin nicht festgestellt werden konnte*
Untersuchungen	
Häufig:	herabgesetzte Leukozytenzahl, Gewichtszunahme
Gelegentlich:	Erhöhte Werte in Leberfunktionstests SGOT (AST), SGPT (ALT) und Bilirubin
Nicht bekannt:	*Blut-Kreatinphosphokinase erhöht*
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Häufig:	unfallbedingte Verletzungen, Knochenbrüche, Hautabschürfungen
Gelegentlich:	Sturz

* Nach Absetzen einer Kurzzeit- oder Langzeitbehandlung mit Gabapentin wurden Entzugssymptome beobachtet. Entzugssymptome können kurz nach dem Absetzen auftreten, in der Regel innerhalb von 48 Stunden. Zu den am häufigsten berichteten Symptomen gehören Angst, Schlaflosigkeit, Übelkeit, Schmerzen, Schwitzen, Zittern, Kopfschmerzen, Depression, Krankheitsgefühl, Schwindel und Unwohlsein (siehe Abschnitt 4.4). Das Auftreten von Entzugssymptomen nach dem Absetzen von Gabapentin kann auf eine Arzneimittelabhängigkeit hinweisen (siehe Abschnitt 4.8). Der Patient sollte zu Beginn der Behandlung hierüber informiert werden. Im Falle des Absetzens von Gabapentin wird empfohlen, dies schrittweise über einen Zeitraum von mindestens 1 Woche zu tun, unabhängig von der Indikation (siehe Abschnitt 4.2).

Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine akute lebensbedrohliche Toxizität wurde nach Überdosierung mit bis zu 49 g Gabapentin nicht beobachtet. Zu den Symptomen einer Überdosierung zählten Schwindel, Doppeltsehen und undeutliches Sprechen, Benommenheit, Lethargie und leichter Durchfall. Alle Patienten erholten sich vollständig nach Durchführung unterstützender Maßnahmen. Die verminderte Gabapentin-Resorption bei höheren Dosen kann auch zu einer eingeschränkten Resorption zum Zeitpunkt der Überdosierung führen und somit auch die Toxizität verringern.

Eine Gabapentin-Überdosierung kann, insbesondere in Kombination mit anderen ZNS-dämpfenden Arzneimitteln, zum Koma führen.

Obwohl Gabapentin durch Hämodialyse entfernt werden kann, ist diese erfahrungsgemäß normalerweise nicht erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion kann eine Hämodialyse jedoch angezeigt sein.

Eine orale letale Gabapentin-Dosis wurde bei Mäusen und Ratten, die Dosen von bis zu 8.000 mg/kg erhielten, nicht ermittelt. Zeichen einer akuten Toxizität bei Tieren umfassen Ataxie, erschwerte Atmung, Ptosis, Hypoaktivität oder Erregung.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Analgetika und Antipyretika
ATC-Code: N02BF01

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 α2δ(Alpha-2-delta)-Untereinheit von spannungsabhängigen Calciumkanälen und es wird angenommen, dass die Bindung an die α2δ-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 α2δ.

In verschiedenen präklinischen Modellen wurden Hinweise erhalten, dass die pharmakologische Aktivität von Gabapentin durch Bindung an α2δ 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 α2δ-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 bei pädiatrischen Patienten mit partiellen Anfällen im Alter von 3 bis 12 Jahren zeigte einen numerischen, aber statistisch nicht signifikanten Unterschied bezogen auf die Responderrate von 50 % zugunsten der mit Gabapentin behandelten Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe. Zusätzlich durchgeführte Post-hoc-Analysen der Responderraten, bezogen auf das Alter der Patienten, ergaben keinen statistisch signifikanten Effekt des Alters, weder als kontinuierliche noch als dichotome Variable (Altersgruppen: 3 – 5 und 6 – 12 Jahre). Die Daten aus dieser Post-hoc-Analyse sind in der nachstehenden Tabelle zusammengefasst:

Siehe Tabelle unten

Response (Verbesserung bei ≥ 50 %) nach Behandlung und Alter im MITT*-Kollektiv			
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

* Das modifizierte Intent-to-treat-Kollektiv war definiert als alle Patienten, die randomisiert die Studienmedikation erhalten hatten und bei denen sowohl für die Baseline- als auch für die doppelblinde Studienphase auswertbare Anfallstagebücher über 28 Tage vorlagen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe werden Spitzenkonzentrationen von Gabapentin im Plasma innerhalb von 2–3 Stunden erreicht. Tendenziell nimmt die Bioverfügbarkeit von Gabapentin (Anteil der resorbierten Dosis) mit zunehmender Dosis ab. Die absolute Bioverfügbarkeit von 300 mg Gabapentin in der Kapselformulierung beträgt etwa 60 %. Nahrung, einschließlich sehr fettreicher Nahrung, hat keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Gabapentin.

Die Pharmakokinetik von Gabapentin bleibt bei wiederholter Gabe unverändert. Obwohl die Plasmakonzentrationen von Gabapentin in klinischen Studien gewöhnlich zwischen 2 µg/ml und 20 µg/ml lagen, erlauben diese keinen Aufschluss über die Sicherheit und Wirksamkeit. Die pharmakokinetischen Parameter sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Siehe Tabelle 3

Verteilung

Gabapentin wird nicht an Plasmaproteine gebunden. Das Verteilungsvolumen beträgt 57,7 Liter. Bei Patienten mit Epilepsie betragen die Gabapentin-Konzentrationen in der Zerebrospinalflüssigkeit etwa 20 % der entsprechenden minimalen Steady-State-Plasmakonzentrationen. Gabapentin findet sich in der Milch stillender Frauen.

Metabolismus

Es gibt keinen Hinweis auf eine Metabolisierung von Gabapentin beim Menschen. Gabapentin führt nicht zu einer Enzyminduktion der für die Metabolisierung von Arzneimitteln verantwortlichen mischfunktionellen Oxidasen der Leber.

Elimination

Gabapentin wird ausschließlich unverändert über die Nieren 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 Plasma-Clearance von Gabapentin gemindert. Eliminationskonstante, 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 bei Hämodialyse-Patienten wird eine Dosisanpassung 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. Im Allgemeinen entsprechen die Plasmakonzentrationen von Gabapentin bei Kindern > 5 Jahren bei 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_{max} und, bezogen auf das Körpergewicht, eine höhere Clearance festgestellt.

Tabelle 3

Zusammenfassung der mittleren (% CV) Steady-State-Pharmakokinetik von Gabapentin bei 3-mal täglicher Gabe (in 8-stündigem Abstand)

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)
$t_{1/2}$ (h)	5,2	(12)	10,8	(89)	10,6	(41)
AUC (0–8) µg•h/ml	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
Ae % (%)	NA	NA	47,2	(25)	34,4	(37)

C_{max} = maximale Steady-State-Plasmakonzentration
t_{max} = Zeit bis zum Erreichen der C_{max}
$t_{1/2}$ = Eliminationshalbwertszeit
AUC(0–8) = Fläche unter der Konzentrations-Zeitkurve im Steady State in der Zeit von 0–8 Stunden nach Gabe
Ae % = Anteil der in der Zeit von 0–8 Stunden nach Gabe unverändert mit dem Urin ausgeschiedenen Menge
NA = nicht verfügbar

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, wie Ae %, CL/F, Vd/F, eine Nicht-Linearität verleiht. Die Eliminationspharmakokinetik (pharmakokinetische Parameter, die F nicht beinhalten, wie z. B CLr und $t_{1/2}$), lässt sich am besten durch eine lineare Pharmakokinetik beschreiben. Die Steady-State-Plasmakonzentrationen von Gabapentin lassen sich von den Daten nach Gabe von Einzeldosen ableiten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Kanzerogenität

Gabapentin wurde über 2 Jahre 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. Eine statistisch signifikante Erhöhung der Inzidenz von Azinuszelltumoren im Pankreas wurde nur bei männlichen Ratten in der höchsten Dosisstufe beobachtet. Die maximalen Gabapentin-Plasmakonzentrationen liegen bei Ratten bei Gabe von 2.000 mg/kg Gabapentin täglich um den Faktor 10 höher als die Plasmakonzentrationen, die sich beim Menschen mit einer Tagesdosis von 3.600 mg erzielen lassen. Bei den Pankreas-Azinuszelltumoren der männlichen Ratten handelt es sich um Tumoren geringer Malignität, die keinen Einfluss auf die Überlebenszeit hatten, nicht metastasierten oder in das umliegende Gewebe einwanderten und die denen in unbehandelten Kontrollgruppen ähnelten. Die Relevanz dieser Pankreas-Azinuszelltumoren bei männlichen Ratten für ein kanzerogenes Risiko beim Menschen ist unklar.

Mutagenität

Gabapentin zeigte kein genotoxisches Potenzial. Es erwies sich in In-vitro-Standardtests unter Verwendung von Bakterien- oder Säugetierzellen als 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

Unerwünschte Wirkungen auf die Fertilität oder Reproduktion bei Ratten wurden bei Dosen bis zu 2.000 mg/kg/Tag (etwa das 5-Fache der maximalen 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 3.600 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 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 2.000 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 3.600 mg beim Menschen auf mg/m²-Basis.

Bei trächtigen Mäusen wurde bei Gabe von 500 mg/kg/Tag (etwa die Hälfte 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 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, sie wurden jedoch mit Entwicklungsverzögerungen in Zusammenhang gebracht. Diese

Dosen entsprechen ebenfalls etwa dem 1- bis 5-Fachen der Humandosis von 3.600 mg auf mg/m²-Basis.

In einer Teratogenitätsstudie an Kaninchen wurde bei Gabe von Tagesdosen von 60, 300 und 1.500 mg/kg während der Organogenese eine erhöhte Inzidenz von Postimplantationsverlusten beobachtet. Diese Dosen entsprechen in etwa dem ¼- bis 8-Fachen der Tagesdosis von 3.600 mg beim Menschen auf mg/m²-Basis.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt
Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Talkum

Kapselhülle
Gabapentin Holsten 100 mg Hartkapseln

Titandioxid (E 171)
Gelatine

Gabapentin Holsten 300 mg Hartkapseln

Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H_2O (E 172)
Gelatine

Gabapentin Holsten 400 mg Hartkapseln

Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H_2O (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)
Gelatine

Druckfarbe
Schellack (Ph. Eur.)
Eisen(II, III)-oxid (E 172)
Propylenglykol (E 1520)
Ammonium-Hydroxid (E 527)

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. Den Blister im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Hartkapseln sind in PVC/Aluminium-Blisterpackungen verpackt.

Gabapentin Holsten 100 mg: 20, 50, 100 und 200 Hartkapseln
Gabapentin Holsten 300 mg: 50, 100 und 200 Hartkapseln
Gabapentin Holsten 400 mg: 50, 100 und 200 Hartkapseln

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Holsten Pharma GmbH
Hahnstraße 31 – 35
60528 Frankfurt am Main
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Gabapentin Holsten 100 mg Hartkapseln: 58851.00.00
Gabapentin Holsten 300 mg Hartkapseln: 58851.01.00
Gabapentin Holsten 400 mg Hartkapseln: 58851.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 6. April 2004
Datum der Verlängerung der Zulassung: 26. September 2008

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt