

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Gabapentine Sandoz 100 mg harde capsules  
Gabapentine Sandoz 300 mg harde capsules  
Gabapentine Sandoz 400 mg harde capsules

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 100 mg gabapentine.

Elke harde capsule bevat 300 mg gabapentine.

Elke harde capsule bevat 400 mg gabapentine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule

*100 mg harde capsules:*

harde gelatinecapsule (grootte 3) met wit, opaak lichaam en dop.

*300 mg harde capsules:*

harde gelatinecapsule (grootte 1) met geel, opaak lichaam en dop.

*400 mg harde capsules:*

harde gelatinecapsule (grootte 0) met bruin, opaak lichaam en dop.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

##### Epilepsie

Gabapentine Sandoz is geïndiceerd als add-ontherapie bij de behandeling van partiële epilepsie met en zonder secundaire generalisatie bij volwassenen en kinderen van 6 jaar en ouder (zie rubriek 5.1).

Gabapentine Sandoz is geïndiceerd in monotherapie bij de behandeling van partiële epilepsie met en zonder secundaire generalisatie bij volwassenen en kinderen van 12 jaar en ouder.

##### Behandeling van perifere neuropathische pijn

Gabapentine Sandoz is geïndiceerd voor de behandeling van perifere neuropathische pijn zoals pijnlijke diabetische neuropathie en postherpetische neuralgie bij volwassenen.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

Voor alle indicaties wordt in tabel 1 een schema beschreven voor het verhogen van de dosering bij het starten van de behandeling. Dat schema wordt aanbevolen bij volwassenen en adolescenten van

12 jaar en ouder. Richtlijnen voor de dosering bij kinderen jonger dan 12 jaar worden gegeven in een aparte paragraaf verder in deze rubriek.

Tabel 1		
TOEDIENINGSSCHEMA - INITIËLE VERHOOGING VAN DE DOSERING		
Dag 1	Dag 2	Dag 3
300 mg eenmaal per dag	300 mg tweemaal per dag	300 mg driemaal per dag

#### Stopzetting van gabapentine

In overeenstemming met de huidige klinische praktijk wordt aanbevolen gabapentine, als het moet worden gestaakt, geleidelijk stop te zetten over minstens 1 week, ongeacht de indicatie.

#### Epilepsie

Epilepsie moet typisch op lange termijn worden behandeld. De dosis wordt bepaald door de behandelende arts naargelang van de individuele tolerantie en doeltreffendheid.

##### *Volwassenen en adolescenten:*

In klinische studies bedroeg de effectieve doseringsvork 900 tot 3 600 mg/dag. De behandeling kan worden gestart met een dosering die geleidelijk wordt verhoogd zoals beschreven in tabel 1, of met toediening van 300 mg driemaal per dag (3x/d) op dag 1. Daarna kan de dosering volgens de individuele respons en tolerantie verder om de 2-3 dagen met 300 mg/dag per keer worden verhoogd tot een maximumdosering van 3 600 mg/dag. Bij individuele patiënten kan het beter zijn de dosering van gabapentine trager te verhogen. De minimumtijd nodig om een dosering van 1 800 mg/dag te bereiken is een week, om een dosering van 2 400 mg/dag te bereiken is dat 2 weken in totaal en om een dosering van 3 600 mg/dag te bereiken is dat 3 weken in totaal. Doseringen tot 4 800 mg/dag werden goed verdragen in langlopende open klinische studies. De totale dagdosering moet worden verdeeld over drie doses; het maximuminterval tussen de doses mag niet langer zijn dan 12 uur om doorbraakconvulsies te vermijden.

##### *Kinderen van 6 jaar en ouder:*

De startdosering moet 10 tot 15 mg/kg/dag bedragen en de effectieve dosering wordt bereikt door verhoging van de dosering over een periode van ongeveer drie dagen. De effectieve dosering van gabapentine bij kinderen van 6 jaar en ouder is 25 tot 35 mg/kg/dag. Doseringen tot 50 mg/kg/dag werden goed verdragen in een lange klinische studie. De totale dagdosering moet worden verdeeld over drie doses; het maximuminterval tussen de doses mag niet langer zijn dan 12 uur.

Het is niet nodig om de plasmaconcentraties van gabapentine te monitoren om de therapie met gabapentine te optimaliseren. Voorts mag gabapentine worden gebruikt in combinatie met andere anti-epileptica zonder dat men zich zorgen hoeft te maken over veranderingen van de plasmaconcentraties van gabapentine of de serumconcentraties van andere anti-epileptica.

#### Perifere neuropathische pijn

##### *Volwassenen:*

De behandeling kan worden gestart door de dosering te verhogen zoals beschreven in tabel 1. Ofwel kan een startdosering worden gegeven van 900 mg/dag verdeeld over drie gelijke doses. Daarna kan de dosering verder om de 2-3 dagen worden verhoogd met 300 mg/dag per keer tot een maximumdosering van 3 600 mg/dag afhankelijk van de individuele respons en tolerantie. Bij individuele patiënten kan het beter zijn de dosering van gabapentine trager te verhogen. De minimumtijd nodig om een dosering van 1 800 mg/dag te bereiken is een week, om een dosering van

2 400 mg/dag te bereiken is dat in totaal 2 weken en om een dosering van 3 600 mg/dag te bereiken is dat in totaal 3 weken.

Bij de behandeling van perifere neuropathische pijn zoals pijnlijke diabetische neuropathie en postherpetische neuralgie werden de doeltreffendheid en de veiligheid niet onderzocht in klinische studies van langer dan 5 maanden. Als een patiënt langer dan 5 maanden moet worden behandeld wegens perifere neuropathische pijn, moet de behandelende arts de klinische toestand van de patiënt evalueren en nagaan of er een aanvullende behandeling vereist is.

#### Instructies voor alle indicaties

Bij patiënten met een slechte algemene gezondheidstoestand, d.w.z. een laag lichaamsgewicht, na orgaantransplantatie enz., moet de dosering trager worden verhoogd met een kleinere hoeveelheid per keer of met langere intervallen tussen de verhogingen.

#### Ouderen (ouder dan 65 jaar)

Bij oudere patiënten kan het nodig zijn de dosering aan te passen doordat de nierfunctie met de leeftijd afneemt (zie tabel 2). Slaperigheid, perifeer oedeem en asthenie komen vaker voor bij oudere patiënten.

#### Verminderde nierfunctie

Het wordt aanbevolen de dosering aan te passen bij patiënten met een verminderde nierfunctie zoals beschreven in tabel 2, en/of bij patiënten die hemodialyse ondergaan. Gabapentine capsules van 100 mg kunnen worden gebruikt om de aanbevelingen voor de dosering na te leven bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Tabel 2	
DOSERING VAN GABAPENTINE BIJ VOLWASSENEN VOLGENS DE NIERFUNCTIE	
Creatinineklaring (ml/min)	Totale dagdosering <sup>a</sup> (mg/dag)
≥80	900-3 600
50-79	600-1 800
30-49	300-900
15-29	150 <sup>b</sup> -600
<15 <sup>c</sup>	150 <sup>b</sup> -300

<sup>a</sup> De totale dagdosering moet worden verdeeld over drie doses. Bij patiënten met nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 79 ml/min) worden lagere doseringen gegeven.

<sup>b</sup> De dagelijkse dosis van 150 mg toedienen als 300 mg om de twee dagen.

<sup>c</sup> Bij patiënten met een creatinineklaring <15 ml/min moet de dagdosering worden verlaagd volgens de creatinineklaring (bv. patiënten met een creatinineklaring van 7,5 ml/min moeten de helft van de dagdosering krijgen die wordt gegeven aan patiënten met een creatinineklaring van 15 ml/min).

#### Gebruik bij patiënten die hemodialyse ondergaan

Bij anurische patiënten die hemodialyse ondergaan en nooit gabapentine hebben gekregen, wordt een oplaaddosis aanbevolen van 300 tot 400 mg en vervolgens 200 tot 300 mg gabapentine na elke hemodialysesessie van 4 uur. Er mag geen gabapentine worden gegeven op dialysevrije dagen.

Bij patiënten met nierinsufficiëntie die worden behandeld met hemodialyse, moet de onderhoudsdosering van gabapentine worden gebaseerd op de dosisaanbevelingen van tabel 2. Naast de onderhoudsdosering wordt een extra dosis van 200 tot 300 mg aanbevolen na elke dialysesessie van 4 uur.

Wijze van toediening  
Voor oraal gebruik.

Gabapentine Sandoz kan met of zonder voedsel worden ingenomen en moet in zijn geheel worden ingeslikt met inname van voldoende vloeistof (bv. een glas water).

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Ernstige cutane bijwerkingen (*severe cutaneous adverse reactions*, SCAR's)

Er zijn in verband met de behandeling met gabapentine ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's) gemeld, zoals Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en toxicodermie met eosinofilie en systemische verschijnselen (DRESS), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn. Op het moment van voorschrijven dienen patiënten te worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen van die aandoeningen, en zij moeten nauwlettend worden gecontroleerd op huidreacties. Als er zich tekenen en symptomen voordoen die duiden op deze reacties, moet het gebruik van gabapentine onmiddellijk worden stopgezet en dient (al naar gelang het geval) een alternatieve behandeling te worden overwogen.

Als de patiënt tijdens het gebruik van gabapentine een ernstige reactie heeft ontwikkeld, zoals SJS, TEN of DRESS, mag de behandeling met gabapentine op geen enkel moment worden hervat.

Anafylaxie

Gabapentine kan anafylaxie veroorzaken. In gemelde gevallen waren de tekenen en symptomen onder andere moeilijk ademen, zwelling van de lippen, keel en tong, en hypotensie waarvoor spoedeisende behandeling nodig was. Patiënten dienen de instructie te krijgen te stoppen met gabapentine en onmiddellijk medische hulp in te roepen als zij tekenen of symptomen van anafylaxie ervaren (zie rubriek 4.8).

Zelfmoordgedachten en -gedrag

Zelfmoordgedachten en -gedrag zijn gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met anti-epileptica in verschillende indicaties. Bij een meta-analyse van gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies met anti-epileptica werd ook een licht verhoogd risico op zelfmoordgedachten en -gedrag aangetoond. Het mechanisme van dat risico is niet bekend. Gevallen van zelfmoordgedachten en -gedrag zijn waargenomen bij patiënten die met gabapentine werden behandeld in de postmarketingervaring (zie rubriek 4.8).

Patiënten (en hulpverleners van patiënten) moeten de raad krijgen om medisch advies te vragen als er tekenen van zelfmoordgedachten of -gedrag optreden. Patiënten moeten gevolgd worden op tekenen van zelfmoordgedachten en -gedrag en moet een geschikte behandeling worden overwogen. Stopzetting van de behandeling met gabapentine moet overwogen worden in geval van zelfmoordgedachten en -gedrag.

Acute pancreatitis

Als een patiënt een acute pancreatitis ontwikkelt tijdens behandeling met gabapentine, moet stopzetting van gabapentine worden overwogen (zie rubriek 4.8).

Convulsies

Hoewel er geen aanwijzingen zijn van reboundepilepsie met gabapentine, kan een plotselinge stopzetting van anti-epileptica bij epilepsiepatiënten een status epilepticus uitlokken (zie rubriek 4.2).

Net zoals met andere anti-epileptica, kunnen sommige patiënten een toename van de epilepsiefrequentie of een nieuw type convulsies vertonen met gabapentine.

Bij therapieresistente patiënten die meer dan een anti-epilepticum krijgen, leveren pogingen om concomitante anti-epileptica stop te zetten en over te schakelen op gabapentine in monotherapie weinig succes op, net zoals met andere anti-epileptica.

Gabapentine wordt niet als doeltreffend beschouwd tegen primair gegeneraliseerde aanvallen zoals absences en kan die aanvallen bij sommige patiënten verergeren. Daarom is voorzichtigheid geboden als gabapentine wordt gebruikt bij patiënten met gemengde aanvallen, waaronder absences.

Behandeling met gabapentine is in verband gebracht met duizeligheid en slaperigheid, wat de kans op onopzettelijk letsel (vallen) mogelijk vergroot. Er zijn sinds het geneesmiddel in de handel is gebracht ook meldingen geweest van verwarring, bewustzijnsverlies en geestelijke aftakeling. De patiënten moet worden geadviseerd voorzichtig te zijn totdat zij bekend zijn met de mogelijke effecten van het geneesmiddel.

#### Gelijktijdig gebruik met opioïden

Patiënten die een gelijktijdige behandeling met opioïden vereisen, dienen nauwkeurig te worden gecontroleerd op tekenen van depressie van het centrale zenuwstelsel (CZS), zoals slaperigheid, sedatie en ademhalingsdepressie. Patiënten die tegelijk gabapentine en morfine gebruiken, kunnen verhogingen van de gabapentineconcentraties ervaren. De gabapentine- of opioïdendosis dient op de juiste wijze te worden verminderd (zie rubriek 4.5).

#### Ademdepressie

Gabapentine is in verband gebracht met ernstige ademhalingsdepressie. Bij het gelijktijdig gebruik van middelen die het centraal zenuwstelsel dempen en bij ouderen kan een hoger risico op deze bijwerking voorkomen. Hetzelfde geldt voor patiënten met een verstoorde ademhalingsfunctie, een luchtweg- of neurologische aandoening of nierinsufficiëntie. Het kan noodzakelijk zijn de dosis bij deze patiënten aan te passen.

#### Ouderen (ouder dan 65 jaar)

Er werden geen systematische studies met gabapentine uitgevoerd bij patiënten van 65 jaar of ouder. In een dubbelblinde studie bij patiënten met neuropathische pijn was de frequentie van slaperigheid, perifeer oedeem en asthenie iets hoger bij de patiënten van 65 jaar en ouder dan bij jongere patiënten. Voor het overige wijzen klinische onderzoeken in die leeftijdsgroep niet op verschillen in het profiel van bijwerkingen ten opzichte van dat bij jongere patiënten.

#### Pediatrische patiënten

De effecten van langdurige (langer dan 36 weken) toediening van gabapentine op het leervermogen, de intelligentie en de ontwikkeling van kinderen en adolescenten werden niet goed onderzocht. Daarom moeten de voordelen van een langere behandeling worden afgewogen tegen de potentiële risico's van een dergelijke behandeling.

#### Verkeerd gebruik, kans op misbruik en afhankelijkheid

Gabapentine kan geneesmiddelafhankelijkheid veroorzaken, wat kan optreden bij therapeutische doses. Gevallen van misbruik en verkeerd gebruik zijn gemeld. Patiënten met een geschiedenis van middelenmisbruik kunnen een hoger risico op verkeerd gebruik, misbruik en afhankelijkheid van gabapentine lopen, en gabapentine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij dergelijke patiënten. Voordat gabapentine wordt voorgeschreven, dient het risico van de patiënt op verkeerd gebruik, misbruik of afhankelijkheid zorgvuldig te worden geëvalueerd.

Patiënten die met gabapentine worden behandeld, dienen te worden gecontroleerd op symptomen van verkeerd gebruik, misbruik of afhankelijkheid van gabapentine, zoals ontwikkeling van tolerantie, gebruik van meer dan de voorgeschreven dosering en geneesmiddelenzoekend gedrag.

### Abstinentieverschijnselen

Na stopzetting van korte- en langetermijnbehandelingen met gabapentine zijn abstinentieverschijnselen waargenomen. Abstinentieverschijnselen kunnen kort na stopzetting optreden, meestal binnen 48 uur. De vaakst gemelde symptomen zijn angst, slapeloosheid, misselijkheid, pijn, transpiratie, tremor, hoofdpijn, depressie, abnormaal voelen, duizeligheid en malaise. Het optreden van abstinentieverschijnselen na stopzetting van gabapentine kan wijzen op geneesmiddelfafhankelijkheid (zie rubriek 4.8). De patiënt dient hiervan op de hoogte gebracht te worden bij het begin van de behandeling. Indien de behandeling met gabapentine stopgezet dient te worden, wordt aanbevolen dit geleidelijk te doen over een periode van minstens 1 week, onafhankelijk van de indicatie (zie rubriek 4.2).

### **Laboratoriumtests**

Fout positieve uitkomsten kunnen worden verkregen bij semikwantitatieve bepaling van eiwit in de urine met teststrookjes. Daarom wordt aanbevolen om een dergelijk positief resultaat te controleren met methoden die gebaseerd zijn op een ander analytisch principe, zoals de biureetmethode, turbidimetrische of kleurstofbindende methoden of om de proteïnurie meteen met die alternatieve methoden te bepalen.

### Gabapentine Sandoz bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Spontaan en in de literatuur zijn gevallen van ademhalingsdepressie en/of sedatie geassocieerd met het gebruik van gabapentine en opioïden gemeld. In sommige van deze rapporten beschouwden de auteurs dit als een specifiek probleem bij de combinatie van gabapentine en opioïden, vooral bij oudere patiënten.

In een studie bij gezonde vrijwilligers (N=12), waarin een capsule van 60 mg morfine met gereguleerde afgifte werd toegediend 2 uur voor een capsule van 600 mg gabapentine, steeg de gemiddelde AUC van gabapentine met 44% in vergelijking met de AUC bij toediening van gabapentine zonder morfine. Daarom moeten de patiënten die een gelijktijdige behandeling met opioïden nodig hebben, zorgvuldig worden geobserveerd op tekenen van onderdrukking van het CZS zoals slaperigheid, sedatie en ademhalingsdepressie en moet de dosering van gabapentine of van opioïden correct worden verlaagd.

Er werd geen interactie waargenomen tussen gabapentine en fenobarbital, fenytoïne, valproïnezuur en carbamazepine.

De farmacokinetiek van gabapentine in evenwichtstoestand is vergelijkbaar bij gezonde proefpersonen en bij patiënten met epilepsie die anti-epileptica krijgen.

Gelijktijdige toediening van gabapentine en orale anticonceptiva die norethindron en/of ethinyloestradiol bevatten, heeft geen invloed op de farmacokinetiek in evenwichtstoestand van die bestanddelen.

Gelijktijdige toediening van gabapentine en antacida die aluminium en magnesium bevatten, verlaagt de biologische beschikbaarheid van gabapentine met tot 24%. Het wordt aanbevolen gabapentine niet eerder in te nemen dan twee uur na toediening van antacida.

De renale excretie van gabapentine wordt niet beïnvloed door probenecide.

Bij gelijktijdige toediening met cimetidine wordt een lichte daling van de renale excretie van gabapentine waargenomen, maar dat zal allicht niet klinisch belangrijk zijn.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Zwangerschap

#### Risico gerelateerd aan epilepsie en anti-epileptica in het algemeen

Het risico op aangeboren afwijkingen is 2- tot 3-maal hoger bij kinderen van moeders die werden behandeld met een anti-epilepticum. De frequentste afwijkingen zijn gespleten gehemelte, cardiovasculaire misvormingen en defecten van de neurale buis.

Een behandeling met meerdere anti-epileptica zou gepaard kunnen gaan met een hoger risico op aangeboren misvormingen dan een monotherapie. Daarom is het belangrijk waar mogelijk een monotherapie voor te schrijven.

Het advies van een specialist is geïndiceerd bij vrouwen die waarschijnlijk zwanger zullen worden, of vrouwen die kinderen kunnen krijgen, en de noodzaak tot behandeling met anti-epileptica moet opnieuw worden geëvalueerd als een vrouw zwanger wil worden. De behandeling met anti-epileptica mag niet ineens worden stopgezet omdat dat zou kunnen leiden tot doorbraakaanvallen, die ernstige gevolgen zouden kunnen hebben voor de moeder en het kind. Zelden werd een tragere ontwikkeling waargenomen bij kinderen van moeders met epilepsie. Het is onmogelijk uit te maken of de vertraagde ontwikkeling veroorzaakt wordt door genetische of sociale factoren, de epilepsie van de moeder of de anti-epileptische behandeling.

#### Risico gerelateerd aan gabapentine

Gabapentine passeert de placenta bij de mens.

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van gabapentine bij zwangere vrouwen.

Neonataal ontwenningssyndroom is gemeld bij pasgeborenen die *in utero* zijn blootgesteld aan gabapentine. Gelijktijdige blootstelling aan gabapentine en opioïden tijdens de zwangerschap kan het risico op neonataal ontwenningssyndroom verhogen. Pasgeborenen moeten nauwlettend worden gecontroleerd.

Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Gabapentine mag tijdens de zwangerschap niet worden gebruikt tenzij het mogelijke voordeel voor de moeder duidelijk opweegt tegen het mogelijke risico voor de foetus.

Er kan geen definitieve uitspraak worden gedaan over de vraag of er een causaal verband is tussen het verhoogd risico op aangeboren misvormingen en de inname van gabapentine tijdens de zwangerschap gezien de epilepsie zelf en het gebruik van andere anti-epileptica tijdens elke gerapporteerde zwangerschap.

### Borstvoeding

Gabapentine wordt uitgescheiden in de moedermelk bij mensen. Omdat het effect op de zogende zuigeling niet bekend is, is voorzichtigheid geboden bij toediening van gabapentine aan een moeder die borstvoeding geeft. Gabapentine mag bij moeders die borstvoeding geven enkel worden gebruikt als de voordelen duidelijk opwegen tegen de risico's.

### Vruchtbaarheid

In dieronderzoek is er geen effect op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Gabapentine kan geringe tot matige invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Gabapentine werkt in op het centrale zenuwstelsel en kan loomheid, duizeligheid of andere verwante symptomen veroorzaken. Zelfs als ze maar licht of matig ernstig zijn, zouden die bijwerkingen gevaarlijk kunnen zijn bij patiënten die rijden of machines bedienen. Dat geldt vooral in het begin van de behandeling en na een verhoging van de dosering.

#### 4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen die werden waargenomen in klinische studies bij epilepsie (add-on- of monotherapie) en neuropathische pijn worden vermeld in de onderstaande lijst gerangschikt per klasse en volgens frequentie (zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $<1/10$ ), soms ( $\geq 1/1\ 000$  tot  $<1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10\ 000$  tot  $<1/1\ 000$ ), zeer zelden ( $<1/10\ 000$ )). Als een bijwerking met verschillende frequenties werd waargenomen in klinische studies, werd de hoogste gerapporteerde frequentie gehandhaafd.

Andere reacties die in de postmarketingervaring werden gerapporteerd, worden in de onderstaande lijst schuin weergegeven en beschreven onder de frequentie 'niet bekend' (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentie categorie worden de bijwerkingen gepresenteerd in dalende volgorde van ernst.

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Zeer vaak	virale infectie
Vaak	pneumonie, luchtweginfectie, urineweginfectie, infectie, otitis media
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Vaak	leukopenie
Frequentie niet bekend	<i>trombocytopenie</i>
Immuunsysteemaandoeningen	
Soms	allergische reacties (bv. urticaria)
Frequentie niet bekend	<i>overgevoeligheidssyndroom, een systemische reactie met een variabele presentatie die koorts, huiduitslag, hepatitis, lymfadenopathie, eosinofilie en soms andere tekenen en symptomen kan omvatten</i> <i>anafylaxie (zie rubriek 4.4)</i>
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Vaak	anorexia, meer eetlust
Soms	hyperglykemie (het vaakst waargenomen bij patiënten met diabetes)
Zelden	hypoglykemie (het vaakst waargenomen bij patiënten met diabetes)
Frequentie niet bekend	<i>hyponatriëmie</i>
Psychische stoornissen	
Vaak	vijandigheid, verwardheid en emotionele labiliteit, depressie, angst, zenuwachtigheid, abnormaal denken
Soms	agitatie
Frequentie niet bekend	<i>hallucinaties, zelfmoordgedachten, geneesmiddelaafhankelijkheid</i>
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak	somnolentie, duizeligheid, ataxie
Vaak	convulsies, hyperkinesieën, dysartrie, amnesie, tremor, insomnia, hoofdpijn, gewaarwordingen zoals paresthesie, hypesthesie, coördinatiestoornissen, nystagmus, sterkere, zwakkere of afwezige reflexen
Soms	hypokinesie, geestelijke aftakeling
Zelden	bewustzijnsverlies
Frequentie niet bekend	<i>andere bewegingsstoornissen (bv. choreoathetose, dyskinesie, dystonie)</i>



Oogaandoeningen	
Vaak	gezichtsstoornissen zoals amblyopie, diplopie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Vaak	vertigo
Frequentie niet bekend	<i>tinnitus</i>
Hartaandoeningen	
Soms	hartkloppingen
Bloedvataandoeningen	
Vaak	hypertensie, vasodilatatie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Vaak	dyspneu, bronchitis, faryngitis, hoesten, rinitis
Zelden	Ademdepressie
Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak	braken, nausea, tandafwijkingen, gingivitis, diarree, buikpijn, dyspepsie, constipatie, droge mond of keel, flatulentie
Soms	dysfagie
Frequentie niet bekend	<i>pancreatitis</i>
Lever- en galaandoeningen	
Frequentie niet bekend	<i>hepatitis, geelzucht</i>
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak	oedeem van het gezicht, purpura, meestal beschreven als blauwe plekken als gevolg van een fysiek trauma, rash, pruritus, acne
Frequentie niet bekend	<i>Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse, toxicodermie met eosinofilie en systemische verschijnselen (zie rubriek 4.4) , erythema multiforme, angio-oedeem, alopecia</i>
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Vaak	gewrichtspijn, spierpijn, rugpijn, spiertrekkingen
Frequentie niet bekend	<i>rabdomyolyse, myoclonus</i>
Nier- en urinewegaandoeningen	
Frequentie niet bekend	<i>acuut nierfalen, incontinentie</i>
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Vaak	impotentie
Frequentie niet bekend	<i>hypertrofie van de borsten, gynaecomastie, seksuele disfunctie (inclusief veranderingen in het libido, ejaculatiestoornissen en anorgasmea)</i>
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak	vermoeidheid, koorts
Vaak	perifeer oedeem, abnormale gang, asthenie, pijn, malaise, griepachtig syndroom
Soms	veralgemeend oedeem
Frequentie niet bekend	<i>ontwenningreacties*, pijn in de borstkas. Er zijn gevallen van plotselinge, onverklaarde dood gerapporteerd waarvan het causale verband met behandeling met gabapentine niet is bewezen.</i>
Onderzoeken	
Vaak	verlaagd aantal WBC (witte bloedcellen), gewichtstoename
Soms	verhoogde leverfunctietests SGOT (AST), SGPT (ALT) en bilirubine
Frequentie niet bekend	<i>verhoogd creatinekinasegehalte in het bloed</i>
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	
Vaak	accidentele verwonding, fractuur, abrasio
Soms	vallen

\*Na stopzetting van korte- en langetermijnbehandelingen met gabapentine zijn abstinentieverschijnselen waargenomen. Abstinentieverschijnselen kunnen kort na stopzetting

optreden, meestal binnen 48 uur. De vaakst gemelde symptomen zijn angst, slaperigheid, misselijkheid, pijn, transpiratie, tremor, hoofdpijn, depressie, abnormaal voelen, duizeligheid en malaise (zie rubriek 4.4). Het optreden van abstinentieverschijnselen na stopzetting van gabapentine kan wijzen op geneesmiddelafhankelijkheid (zie rubriek 4.8). De patiënt dient hiervan op de hoogte gebracht te worden bij het begin van de behandeling. Indien de behandeling met gabapentine stopgezet dient te worden, wordt aanbevolen dit geleidelijk te doen over een periode van minstens 1 week, onafhankelijk van de indicatie (zie rubriek 4.2).

Onder behandeling met gabapentine werden gevallen van acute pancreatitis gerapporteerd. Een oorzakelijk verband met gabapentine is niet duidelijk (zie rubriek 4.4).

Bij patiënten die hemodialyse krijgen wegens terminaal nierfalen, werd een myopathie met verhoogde creatinekinasespiegels gerapporteerd.

Luchtweginfecties, otitis media, convulsies en bronchitis werden enkel gerapporteerd in klinische studies bij kinderen. In klinische studies bij kinderen werden ook vaak agressief gedrag en hyperkinesie gerapporteerd.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, 1000 BRUSSEL Madou, Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be), e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be)

### **4.9 Overdosering**

Acute, levensbedreigende toxiciteit werd niet gezien bij een overdosering met gabapentine tot 49 g. Symptomen van overdosering waren duizeligheid, dubbelzien, onduidelijke spraak, bewustzijnsverlies, loomheid, lethargie en lichte diarree. Alle patiënten herstelden volledig met ondersteunende zorg. Een verminderde absorptie van gabapentine bij hogere doses kan de absorptie de werkzame stof op het ogenblik van de overdosering beperken en zodoende de toxiciteit bij overdosering verminderen.

Overdoseringen van gabapentine, vooral in combinatie met andere geneesmiddelen die het CZS onderdrukken, kunnen resulteren in coma.

Hoewel gabapentine kan worden verwijderd door hemodialyse, blijkt uit vroegere ervaring dat hemodialyse gewoonlijk niet vereist is. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie kan hemodialyse echter geïndiceerd zijn.

Een orale letale dosis van gabapentine werd niet geïdentificeerd bij muizen en ratten die doses kregen tot 8 000 mg/kg. Teken van acute toxiciteit bij dieren waren ataxie, moeizame ademhaling, ptose, hypoactiviteit of excitatie.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: anti-epileptica, andere anti-epileptica, ATC-code: N03AX12

#### Werkingsmechanisme

Gabapentine dringt gemakkelijk in de hersenen door en voorkomt aanvallen in een aantal epilepsiediermodellen. Gabapentine heeft geen affiniteit voor de GABAA- of GABAB-receptor en verandert het metabolisme van GABA niet. Het bindt zich niet aan andere receptoren voor neurotransmitters in de hersenen en gaat geen interactie aan met natriumkanalen. Gabapentine bindt zich met hoge affiniteit aan de  $\alpha 2\delta$  (alfa-2-delta)-subeenheid van spanningsafhankelijke calciumkanalen en er wordt geopperd dat binding aan de  $\alpha 2\delta$ -subeenheid mogelijk een rol speelt bij het tegengaan van aanvallen bij dieren door gabapentine. De uitkomsten van onderzoek met een breed scala aan testen wijzen niet op andere doelwitten dan  $\alpha 2\delta$ .

Bewijs afkomstig van verschillende preklinische modellen leert dat de farmacologische werking van gabapentine mogelijk wordt gemedieerd door binding aan  $\alpha 2\delta$  via een afname van de afgifte van prikkelende neurotransmitters in gebieden van het centrale zenuwstelsel. Een dergelijke werking kan ten grondslag liggen aan het tegengaan van aanvallen door gabapentine. De relevantie van deze effecten van gabapentine voor de anticonvulsieve werking bij mensen dient nog vastgesteld te worden.

Gabapentine toont zich tevens werkzaam in verschillende preklinische pijnmodellen bij dieren. Geopperd wordt dat de specifieke binding van gabapentine aan de  $\alpha 2\delta$ -subeenheid resulteert in een aantal verschillende effecten die mogelijk verantwoordelijk zijn voor de analgetische werking in diermodellen. De analgetische effecten van gabapentine kunnen zich voordoen in het ruggenmerg, maar ook in hogere hersencentra via interactie met afdalende remmende pijnbanen. De relevantie van deze preklinische eigenschappen voor het klinische effect bij mensen is niet bekend.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

In een placebogecontroleerde klinische studie waarin gabapentine werd toegediend als add-ontherapie bij kinderen van 3 tot 12 jaar met partiële epilepsie, werd een numeriek, maar geen statistisch significant verschil in het percentage 50% responders waargenomen in het voordeel van gabapentine. Bij aanvullende post-hocanalyses van het responspercentage volgens de leeftijd werd geen statistisch significant effect van de leeftijd waargenomen hetzij als continue hetzij als dichotome variabele (leeftijdsgroepen 3-5 en 6-12 jaar).

De gegevens van die aanvullende post-hocanalyse worden samengevat in de onderstaande tabel:

Respons ( $\geq 50\%$ verbeterd) volgens de behandeling en de leeftijd MITT*-populatie			
Leeftijdscategorie	Placebo	Gabapentine	P-waarde
< 6 jaar oud	4/21 (19,0%)	4/17 (23,5%)	0,7362
6 tot 12 jaar oud	17/99 (17,2%)	20/96 (20,8%)	0,5144

\*De gewijzigde intentie-tot-behandelen-populatie werd gedefinieerd als alle patiënten die waren gerandomiseerd naar studiemedicatie en die ook evalueerbare epilepsiedagboeken hadden voor een periode van 28 dagen tijdens de initiële en de dubbelblinde fase.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Na orale toediening worden de piekplasmaconcentraties van gabapentine waargenomen binnen 2 tot 3 uur. De biologische beschikbaarheid van gabapentine (fractie van de geabsorbeerde dosis) neemt eerder af naarmate de dosis toeneemt. De absolute biologische beschikbaarheid van een capsule van 300 mg is ongeveer 60%. Voedsel, ook een vetrijke voeding, heeft geen klinisch significant effect op de farmacokinetiek van gabapentine.

De farmacokinetiek van gabapentine wordt niet beïnvloed door herhaalde toediening. Hoewel de plasmaconcentraties van gabapentine in klinische studies doorgaans 2 tot 20  $\mu\text{g/ml}$  bedroegen, hadden

die concentraties geen voorspellende waarde wat de veiligheid of de doeltreffendheid betreft. De farmacokinetische parameters worden weergegeven in tabel 3.

Tabel 3  
Samenvatting van de gemiddelde (%CV) farmacokinetische parameters van gabapentine in evenwichtstoestand na toediening om de acht uur

Farmacokinetische parameter	300 mg (N = 7)		400 mg (N = 14)		800 mg (N=14)	
	Gemiddelde	%CV	Gemiddelde	%CV	Gemiddelde	%CV
C <sub>max</sub> (µg/ml)	4,02	(24)	5,74	(38)	8,71	(29)
t <sub>max</sub> (uur)	2,7	(18)	2,1	(54)	1,6	(76)
T1/2 (uur)	5,2	(12)	10,8	(89)	10,6	(41)
AUC (0-8) µg•uur /ml)	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
Ae% (%)	NA	NA	47,2	(25)	34,4	(37)

C<sub>max</sub> = maximale plasmaconcentratie in evenwichtstoestand

t<sub>max</sub> = tijd tot C<sub>max</sub>

T1/2 = eliminatiehalfwaardetijd

AUC(0-8) = oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijdscurve in evenwichtstoestand van 0 tot 8 uur na toediening

Ae% = percent van de dosis die in onveranderde vorm in de urine wordt uitgescheiden 0 tot 8 uur na toediening

NA = niet beschikbaar

### Distributie

Gabapentine bindt zich niet aan de plasmaproteïnen en heeft een distributievolume van 57,7 liter. Bij patiënten met epilepsie zijn de concentraties van gabapentine in het cerebrospinale vocht (CSV) ongeveer 20% van de overeenstemmende dalplasmaconcentraties in evenwichtstoestand. Gabapentine is aanwezig in de moedermelk van vrouwen die borstvoeding geven.

### Biotransformatie

Er zijn geen aanwijzingen van gabapentinemetabolisme bij de mens. Gabapentine veroorzaakt geen inductie van de hepatische oxidase-enzymen met gemengde functie die zorgen voor het geneesmiddelenmetabolisme.

### Eliminatie

Gabapentine wordt onveranderd enkel door renale excretie geëlimineerd. De eliminatiehalfwaardetijd van gabapentine hangt niet af van de dosis en bedraagt gemiddeld 5 tot 7 uur.

Bij oudere patiënten en bij patiënten met een verminderde nierfunctie vermindert de plasmaklaring van gabapentine. De eliminatiesnelheid, de plasmaklaring en de renale klaring van gabapentine zijn recht evenredig met de creatinineklaring.

Gabapentine wordt door hemodialyse uit het plasma verwijderd. Het wordt aanbevolen de dosering aan te passen bij patiënten met een verminderde nierfunctie of patiënten die hemodialyse ondergaan (zie rubriek 4.2).

De farmacokinetiek van gabapentine bij kinderen werd bepaald bij 50 gezonde proefpersonen van 1 maand tot 12 jaar. Over het algemeen zijn de plasmaconcentraties van gabapentine bij kinderen > 5 jaar vergelijkbaar met die bij volwassenen bij toediening van een dosis uitgedrukt in mg/kg.

In een farmacokinetische studie bij 24 gezonde pediatrie proefpersonen in de leeftijd van 1 tot 48 maanden werden een ongeveer 30% lagere blootstelling (AUC), een lagere  $C_{max}$  en een hogere klaring in verhouding tot het lichaamsgewicht waargenomen in vergelijking met de gegevens die werden gerapporteerd bij kinderen ouder dan 5 jaar.

#### Lineariteit/non-lineariteit

De biologische beschikbaarheid van gabapentine (fractie van de geabsorbeerde dosis) daalt naarmate de dosering stijgt. Farmacokinetische parameters die gebaseerd zijn op de biologische beschikbaarheid (F), zoals Ae%, CL/F, Vd/F, zijn dus niet-lineair. De eliminatiefarmacokinetiek (farmacokinetische parameters die niet factor F omvatten, zoals CLr en T1/2) wordt het best beschreven met een lineaire farmacokinetiek. De plasmaconcentraties van gabapentine in evenwichtstoestand kunnen worden voorspeld op grond van gegevens over eenmalige doses.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

#### Carcinogenese

Gabapentine werd toegevoegd aan de voeding van muizen in een dosering van 200, 600 en 2 000 mg/kg/dag en van ratten in een dosering van 250, 1 000 en 2 000 mg/kg/dag gedurende twee jaar. Alleen bij toediening van de hoogste dosis aan mannelijke ratten werd een statistisch significante stijging van de incidentie van pancreatische acinusceltumoren teruggevonden. De piekplasmaconcentraties van de werkzame stof bij ratten na toediening van 2 000 mg/kg/dag zijn 10-maal hoger dan de plasmaconcentraties bij de mens na toediening van 3 600 mg/dag. De pancreatische acinusceltumoren bij mannelijke ratten zijn laaggradige kankergezwellen, die geen invloed hadden op de overleving, geen metastasering of plaatselijke uitbreiding vertoonden, en vergelijkbaar waren met de gezwellen die bij controledieren werden gezien. De relevantie van die pancreatische acinusceltumoren bij mannelijke ratten voor het carcinogene risico bij de mens is niet duidelijk.

#### Mutagenese

Gabapentine blijkt geen genotoxisch potentieel te hebben. Het was niet mutageen *in vitro* in standaardproeven met bacteriële of zoogdiercellen. Gabapentine veroorzaakte geen structurele chromosomale afwijkingen in zoogdiercellen *in vitro* of *in vivo* en veroorzaakte geen microkernvorming in het beenmerg van hamsters.

#### **Nadelige effecten op de vruchtbaarheid**

Er werden geen nadelige effecten op de vruchtbaarheid of de voortplanting waargenomen bij ratten met doseringen tot 2 000 mg/kg (ongeveer vijfmaal de maximale dagdosering bij de mens uitgedrukt in mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlakte).

#### **Teratogenese**

Gabapentine verhoogde de incidentie van misvormingen niet bij de jongen van muizen, ratten of konijnen in vergelijking met de controledieren na toediening van doses van respectievelijk 50-, 30- en 25-maal de dosering bij de mens van 3 600 mg/dag (respectievelijk vier-, vijf- of achtmaal de dagdosering bij de mens uitgedrukt in mg/m<sup>2</sup>).

Gabapentine vertraagde de verbening van de schedel, de wervels, de voorpoten en de achterpoten bij knaagdieren, wat wees op foetale groeiretardatie. Die effecten zijn opgetreden na toediening aan zwangere muizen van orale doses van 1 000 of 3 000 mg/kg/dag tijdens de organogenese en na toediening aan ratten van 2 000 mg/kg voor en tijdens het paren en gedurende de hele dracht. Die

doseringen waren ongeveer 1- tot 5-maal de dosering bij de mens van 3 600 mg indien uitgedrukt in mg/m<sup>2</sup>.

Er werden geen effecten waargenomen bij zwangere muizen die 500 mg/kg/dag kregen (ongeveer ½ van de dagdosering bij de mens uitgedrukt in mg/m<sup>2</sup>).

Er werd een hogere incidentie van hydro-ureter en/of hydronefrose waargenomen bij ratten die 2 000 mg/kg/dag kregen in een studie van de vruchtbaarheid en de algemene voortplanting, bij ratten die 1 500 mg/kg/dag kregen in een teratologische studie, en bij ratten die 500, 1 000 en 2 000 mg/kg/dag kregen in een perinatale en postnatale studie. De significantie van die bevindingen is niet bekend, maar ze werden in verband gebracht met een vertraagde ontwikkeling. Die doseringen zijn ook ongeveer 1- tot 5-maal de dosering bij de mens van 3 600 mg uitgedrukt in mg/m<sup>2</sup>.

In een teratologische studie bij konijnen werd een hogere incidentie van foetaal verlies na implantatie waargenomen bij toediening van 60, 300 en 1 500 mg/kg/dag aan drachtige konijnen tijdens de organogenese. Die doseringen zijn ongeveer 0.3 tot 8-maal de dosering bij de mens van 3 600 mg/dag uitgedrukt in mg/m<sup>2</sup>. De veiligheidsmarges zijn onvoldoende om een risico op deze effecten bij mensen uit te sluiten.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Inhoud van de capsule:

Maiszetmeel, gepregelatiniseerd

Maiszetmeel

Talk

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

#### Huls van de capsule:

Gelatine

Natriumlaurylsulfaat

#### 100 mg harde capsules:

titaandioxide (E 171)

#### 300 mg harde capsules:

titaandioxide (E 171)

geel ijzeroxide (E 172)

#### 400 mg harde capsules:

titaandioxide (E 171)

geel ijzeroxide (E 172)

rood ijzeroxide (E 172)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

36 maanden

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Blisterverpakkingen: Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Flessen: De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De capsules zijn verpakt in PVC/PE/PVDC//Alu-blisterverpakkingen of zijn verpakt in HDPE-flessen met PP (polypropyleen) kindveilige sluiting en ingesloten in een doos.

Verpakkingsgrootten:

*100 mg harde capsules:*

Blisterverpakking: 7, 15, 20, 30, 50, 60, 90, 100 en 200 harde capsules

Fles: 50, 100 harde capsules

*300 mg harde capsules:*

Blisterverpakking: 20, 30, 50, 60, 90, 100, 200 en 500 harde capsules

Fles: 50, 100 harde capsules

*400 mg harde capsules:*

Blisterverpakking: 20, 30, 50, 60, 90, 100, 200 en 500 harde capsules

Fles: 50, 100 harde capsules

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen speciale vereisten.

## 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

## 8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

*Gabapentine Sandoz 100 mg harde capsules:*

BE340611 (blisterverpakking)

BE340627 (HDPE-fles)

*Gabapentine Sandoz 300 mg harde capsules:*

BE340636 (blisterverpakking)

BE340645 (HDPE-fles)

*Gabapentine Sandoz 400 mg harde capsules:*

BE340654 (blisterverpakking)

BE340663 (HDPE-fles)

## 9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 april 2007

Datum van laatste verlenging: 23 juni 2012

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST/DATUM VAN GOEDKEURING VAN DE TEKST**

05/2023