

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Neurontin 100 mg harde capsules
 Neurontin 300 mg harde capsules
 Neurontin 400 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke 100 mg harde capsule bevat 100 mg gabapentine.

Elke 300 mg harde capsule bevat 300 mg gabapentine.

Elke 400 mg harde capsule bevat 400 mg gabapentine.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke 100 mg harde capsule bevat 13 mg lactose (als monohydraat).

Elke 300 mg harde capsule bevat 41 mg lactose (als monohydraat).

Elke 400 mg harde capsule bevat 54 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule, hard

Neurontin 100 mg harde capsules: Een uit twee delen bestaande, witte opake harde gelatinecapsule met de vermeldingen 'Neurontin 100 mg' en 'PD', die een wit tot gebroken wit poeder bevat.

Neurontin 300 mg harde capsules: Een uit twee delen bestaande, gele opake harde gelatinecapsule met de vermeldingen 'Neurontin 300 mg' en 'PD', die een wit tot gebroken wit poeder bevat.

Neurontin 400 mg harde capsules: Een uit twee delen bestaande, oranje opake harde gelatinecapsule met de vermeldingen 'Neurontin 400 mg' en 'PD', die een wit tot gebroken wit poeder bevat.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Epilepsie

Neurontin is geïndiceerd als aanvullende therapie bij de behandeling van partiële aanvallen met en zonder secundaire generalisatie, bij volwassenen en kinderen van 6 jaar en ouder (zie rubriek 5.1).

Neurontin is geïndiceerd als monotherapie bij de behandeling van partiële aanvallen met en zonder secundaire generalisatie, bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder.

Behandeling van perifere neuropathische pijn

Neurontin 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 is in Tabel 1 een titratieschema opgenomen voor aanvang van de behandeling. Dit schema wordt aanbevolen voor volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder.

Doseringsinstructies voor kinderen onder de 12 jaar worden verderop in deze rubriek gegeven onder een aparte subhoofdje.

TABEL 1		
DOSERINGSSHEMA - INITIËLE TITRATIE		
Dag 1	Dag 2	Dag 3
eenmaal daags 300 mg	tweemaal daags 300 mg	driemaal daags 300 mg

Onderbreking van de behandeling met gabapentine

In overeenstemming met de huidige klinische praktijk wordt, als de behandeling met gabapentine onderbroken moet worden, geleidelijke vermindering gedurende een minimale periode van 1 week aanbevolen, onafhankelijk van de indicatie.

Epilepsie

Epilepsie vereist meestal langdurige behandeling. De dosering wordt op basis van individuele tolerantie en werkzaamheid bepaald door de behandelende arts.

Volwassenen en adolescenten

In klinische onderzoeken is 900 tot 3600 mg per dag een effectieve dosis gebleken. Bij aanvang van de behandeling kan gekozen worden voor titratie van de dosis volgens Tabel 1, of voor een dosering van driemaal daags 300 mg (TID) op dag 1. Vervolgens wordt gekeken naar de respons en de verdraagbaarheid van de individuele patiënt. Op basis daarvan kan de dosis om de 2-3 dagen worden verhoogd in stappen van 300 mg per dag, tot de maximale dosis van 3600 mg per dag is bereikt. Voor sommige patiënten kan een langzamere titratie van de dosis gabapentine meer geschikt zijn. Een dosis van 1800 mg per dag moet in minimaal één week worden opgebouwd. Voor een dosis van 2400 mg per dag moet minimaal twee weken worden uitgetrokken, en voor een dosis van 3600 mg per dag minimaal drie weken. In langdurige, open-label klinische onderzoeken is gebleken dat doses tot 4800 mg per dag goed worden verdragen. De totale dagelijkse dosis moet verdeeld over drie giften worden ingenomen. Om te voorkomen dat er alsnog een epileptische aanval optreedt, mag de periode tussen twee doses niet langer dan 12 uur zijn.

Kinderen van 6 jaar en ouder

De startdosis ligt op 10 tot 15 mg/kg per dag en de effectieve dosis wordt bereikt door in een periode van ongeveer drie dagen verder op te bouwen. De effectieve dosis gabapentine voor kinderen van 6 jaar en ouder is 25 tot 35 mg/kg per dag. In een langdurig klinisch onderzoek bleek een dosis tot 50 mg/kg per dag goed te worden verdragen. De totale dagelijkse dosis moet verdeeld over drie giften worden ingenomen. De maximumperiode tussen twee doses mag niet langer dan 12 uur zijn.

Het is niet nodig de plasmaconcentraties van gabapentine te controleren om de behandeling met gabapentine te optimaliseren. Verder kan gabapentine in combinatie met andere anti-epileptica worden gebruikt zonder dat dit de plasmaconcentraties van gabapentine of de serumconcentraties van de andere anti-epileptica verandert.

Perifere neuropathische pijn

Volwassenen

Bij aanvang van de behandeling kan worden gekozen voor titratie van de dosis volgens Tabel 1. Als alternatief kan worden begonnen met een startdosis van 900 mg per dag, verdeeld over drie gelijke giften. Vervolgens wordt gekeken naar de respons en de verdraagbaarheid van de individuele patiënt. Op basis daarvan kan de dosis om de 2-3 dagen worden verhoogd in stappen van 300 mg per dag, tot de maximale dosis van 3600 mg per dag is bereikt. Voor sommige patiënten kan een langzamere titratie van de dosis gabapentine meer geschikt zijn. Een dosis van 1800 mg per dag moet in minimaal één week worden opgebouwd. Voor een dosis van 2400 mg per dag moet minimaal twee weken worden uitgetrokken, en voor een dosis van 3600 mg per dag minimaal drie weken.

Bij de behandeling van perifere neuropathische pijn, zoals pijnlijke diabetische neuropathie en postherpetische neuralgie, is in klinische onderzoeken gedurende een periode van meer dan vijf maanden niet gekeken naar de werkzaamheid en veiligheid van het geneesmiddel. Als een patiënt langer dan vijf maanden met dit geneesmiddel moet worden behandeld voor perifere neuropathische pijn, moet de behandelende arts de klinische status van de patiënt beoordelen en nagaan of aanvullende behandeling nodig is.

Instructie voor alle indicatiegebieden

Bij patiënten met een slechte algemene gezondheidstoestand (laag lichaamsgewicht, na orgaantransplantatie enz.) moet de dosis langzamer worden opgebouwd, bijvoorbeeld in kleinere stappen of door langere intervallen tussen de dosisverhogingen.

Ouderen (ouder dan 65 jaar)

Omdat de nierfunctie bij oudere patiënten kan verminderen, hebben zij mogelijk een aangepaste dosis nodig (zie Tabel 2). Slaperigheid, perifeer oedeem en asthenie kunnen bij ouderen frequenter voorkomen.

Verminderde nierfunctie

Aanpassing van de dosis wordt aanbevolen voor patiënten met een verminderde nierfunctie zoals vermeld in Tabel 2 en/of patiënten die hemodialyse ondergaan. Gabapentine 100 mg capsules kunnen worden gebruikt om de doseringsaanbevelingen voor patiënten met nierinsufficiëntie te volgen.

Tabel 2	
DOSIS GABAPENTINE BIJ VOLWASSENEN OP BASIS VAN NIERFUNCTIE	
Creatinineklaring (ml/min)	Totale dagelijkse dosis ^a (mg/dag)
≥80	900-3600
50-79	600-1800
30-49	300-900
15-29	150 ^b -600
<15 ^c	150 ^b -300

^a De totale dagelijkse dosis moet verdeeld over de dag in drie giften worden ingenomen. De verlaagde dosis geldt voor patiënten met een verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 79 ml/min).

^b De dagelijkse dosis van 150 mg is te bereiken door om de dag 300 mg in te nemen.

^c Verlaag de dagelijkse dosis voor patiënten met een creatinineklaring van minder dan 15 ml/min in verhouding tot de creatinineklaring (patiënten met een creatinineklaring van 7,5 ml/min dienen bijvoorbeeld de helft van de dagelijkse dosis voor patiënten met een creatinineklaring van 15 ml/min te krijgen).

Gebruik bij patiënten die hemodialyse ondergaan

Voor patiënten die hemodialyse ondergaan die niet of weinig urineren en die nog nooit gabapentine hebben gebruikt, wordt een startdosis van 300 tot 400 mg aanbevolen. Vervolgens kan er steeds na vier uur dialyse 200 tot 300 mg gabapentine worden ingenomen. Op dagen dat er niet wordt gedialyseerd, mag de patiënt niet met gabapentine worden behandeld.

Voor patiënten met een verminderde nierfunctie die hemodialyse ondergaan, moet de onderhoudsdosis van gabapentine worden gebaseerd op de aanbevelingen in Tabel 2. Aanbevolen wordt naast de onderhoudsdosis steeds na vier uur dialyse 200 tot 300 mg extra toe te dienen.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Gabapentine kan worden ingenomen met of zonder voedsel en dient in zijn geheel te worden ingenomen met voldoende vloeistof (bijvoorbeeld een glas water).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één 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 werden 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. Teken en symptomen in gevallen die gemeld werden, waren onder meer moeilijke ademhaling, zwelling van lippen, keel en tong, en hypotensie waarvoor spoedbehandeling vereist is. Patiënten dienen de instructie te krijgen om met gabapentine te stoppen en onmiddellijk medische hulp in te roepen wanneer zij tekenen of symptomen van anafylaxie ondervinden (zie rubriek 4.8).

Suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag

Het optreden van suïcidale ideevorming en -gedrag is gemeld bij patiënten die behandeld werden met anti-epileptica bij verschillende indicaties. Een meta-analyse van gerandomiseerde

placebogecontroleerde studies met anti-epileptica laat ook een kleine toename van het risico zien op suïcidale ideevorming en gedrag. Het mechanisme achter dit risico is niet bekend. Gevallen van suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag zijn gemeld gedurende behandeling met gabapentine na het in de handel brengen (zie rubriek 4.8).

Patiënten (en hun verzorgers) moeten erop gewezen worden dat indien er zich tekenen van suïcidale ideevorming of -gedrag voordoen er medisch advies ingewonnen moet worden. Patiënten moeten nauwkeurig gecontroleerd worden op tekenen van suïcidale ideevorming en gedrag en een geschikte behandeling dient te worden overwogen. Stopzetting van de behandeling met gabapentine moet worden overwogen in geval van suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag.

Acute pancreatitis

Indien een patiënt tijdens de behandeling met gabapentine een acute pancreatitis ontwikkelt, moet overwogen worden de behandeling met gabapentine te staken (zie rubriek 4.8).

Epilepsie-aanvallen

Hoewel niet bewezen is dat zich ernstige aanvallen kunnen voordoen bij gabapentine, bespoedigt abrupt stoppen met anti-epileptica bij epileptische patiënten mogelijk status epilepticus (zie rubriek 4.2).

Net als bij andere anti-epileptica krijgen sommige patiënten vaker aanvallen of ontwikkelen ze nieuwe soorten aanvallen bij het gebruik van gabapentine.

Bij moeilijk te behandelen patiënten die meer dan een anti-epilepticum gebruiken, hebben pogingen om gelijktijdig toegediende anti-epileptica te stoppen teneinde te komen tot gabapentine monotherapie, een lage kans op succes, net als bij andere anti-epileptica.

Gabapentine wordt niet gezien als een effectief middel tegen primair gegeneraliseerde aanvallen zoals absences, en kan deze aanvallen bij sommige patiënten zelfs versterken. Daarom is voorzichtigheid geboden bij toediening van gabapentine aan patiënten met verschillende soorten 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 en andere middelen die het CZS dempen

Patiënten die een gelijktijdige behandeling met middelen die het centraal zenuwstelsel (CZS) dempen, waaronder opioïden, vereisen, dienen nauwkeurig te worden gecontroleerd op tekenen van depressie van het CZS, zoals slaperigheid, sedatie en ademhalingsdepressie. Patiënten die concomitant gabapentine en morfine gebruiken, kunnen verhoogde gabapentineconcentraties vertonen. Bijgevolg moet de gabapentinedosis of gelijktijdige behandeling met middelen die het CZS dempen, waaronder opioïden, op de juiste wijze worden verminderd (zie rubriek 4.5).

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van gabapentine gelijktijdig met opioïden vanwege het risico op depressie van het CZS. In een populatiegebaseerd, observationeel, genest casusgecontroleerd onderzoek bij opioïdengebruikers, ging gelijktijdig voorschrijven van opioïden en gabapentine gepaard met een verhoogd risico op aan opioïden gerelateerd overlijden vergeleken met het voorschrijven van alleen opioïden (gecorrigeerde odds ratio [aOR, *adjusted Odds Ratio*], 1,49 [95%-BI; 1,18 tot 1,88, $p < 0,001$]).

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 zijn met gabapentine geen systematische onderzoeken verricht bij patiënten van 65 jaar of ouder. In één dubbelblinde studie bij patiënten met neuropathische pijn kwamen slaperigheid, perifeer oedeem en asthenie in een wat hoger percentage voor bij patiënten van 65 jaar of ouder dan bij jongere patiënten. Afgezien hiervan duiden klinische onderzoeken in deze leeftijdsgroep er echter niet op dat er andere bijwerkingen optreden dan waargenomen bij jongere patiënten.

Pediatrische patiënten

De effecten van langetermijntherapie met gabapentine (langer dan 36 weken) op het leren, de intelligentie en de ontwikkeling van kinderen en adolescenten zijn niet adequaat bestudeerd. De voordelen van voortgezette therapie moeten daarom worden afgewogen tegen de mogelijke risico's van dergelijke therapie.

Verkeerd gebruik, misbruik en afhankelijkheid

Gabapentine kan geneesmiddelfafhankelijkheid 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 lopen 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 tekenen en symptomen van verkeerd gebruik, misbruik of afhankelijkheid van gabapentine, zoals ontwikkeling van tolerantie, gebruik van meer dan de voorgeschreven dosering en geneesmiddelenzoekend gedrag.

Abstinentievervalsenselen

Na stopzetting van korte- en langetermijnbehandelingen met gabapentine zijn abstinentievervalsenselen waargenomen. Abstinentievervalsenselen 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 abstinentievervalsenselen 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).

Laboratoriumtesten

Er kunnen vals-positieve uitslagen worden verkregen bij de semi-kwantitatieve bepaling van de totale hoeveelheid eiwit in urine met gebruik van dipsticks. Het wordt daarom aanbevolen een positief testresultaat dat met dipsticks is verkregen te verifiëren met methodes op basis van een ander analytisch principe, zoals de biureetmethode, turbidimetrische methode of kleurstofbinding, of direct te meten met een van deze alternatieve methodes.

Hulpstoffen met bekend effect

Neurontin harde capsules bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen, zoals galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactose-malabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Neurontin harde capsules van 100 mg, 300 mg en 400 mg bevatten minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule. Patiënten die een natriumarm dieet volgen, kunnen worden geïnformeerd dat dit geneesmiddel in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Spontaan en in de literatuur zijn gevallen van ademhalingsdepressie, sedatie en overlijden geassocieerd met het gebruik van gabapentine bij gelijktijdige toediening met middelen die het CZS dempen₂, waaronder opioïden, gemeld. In sommige van deze rapporten beschouwden de auteurs de combinatie van gabapentine met opioïden als een probleem bij zwakke patiënten, ouderen, patiënten met een ernstige onderliggende ademhalingsaandoening, polyfarmacie en bij patiënten met middelenmisbruik.

In een onderzoek onder gezonde vrijwilligers (N=12), waarbij een capsule met gereguleerde afgifte van 60 mg morfine werd toegediend twee uur vóór een capsule van 600 mg gabapentine, nam de gemiddelde AUC van gabapentine met 44% toe ten opzichte van het gebruik van gabapentine zonder morfine. Daarom moet goed worden gelet op tekenen van CZS-depressie bij patiënten bij wie een gelijktijdige behandeling met opioïden vereist is, zoals slaperigheid, sedatie en ademhalingsdepressie. Indien nodig moet de dosis gabapentine of opioïde worden verlaagd.

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

De steady-state farmacokinetiek van gabapentine is gelijk bij gezonde personen en patiënten met epilepsie die met deze anti-epileptica worden behandeld.

Gelijktijdige toediening van gabapentine en orale anticonceptiva met norethindron en/of ethinylestradiol heeft geen invloed op de steady-state farmacokinetiek van elk van deze bestanddelen.

Gelijktijdige toediening van gabapentine met aluminium en magnesium bevattende antacida verlaagt de biologische beschikbaarheid van gabapentine met maximaal 24%. Aanbevolen wordt na inname van antacida minstens twee uur te wachten met de inname van gabapentine.

Probenecide heeft geen invloed op de renale excretie van gabapentine.

Bij gelijktijdige toediening van gabapentine met cimetidine treedt een lichte daling van de renale excretie van gabapentine op, die niet klinisch relevant geacht wordt.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Risico's verbonden aan epilepsie en anti-epileptica in het algemeen

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd en met name vrouwen die van plan zijn zwanger te worden en vrouwen die zwanger zijn, moeten geadviseerd worden door een specialist over het potentiële risico voor een foetus veroorzaakt door zowel aanvallen als de behandeling met anti-epileptica. Voor vrouwen die van plan zijn zwanger te worden, moet de noodzaak van behandeling met anti-epileptica worden beoordeeld. Voor vrouwen die voor epilepsie worden behandeld, mag de anti-epileptische therapie niet plotseling worden stopgezet, daar dit kan leiden tot ernstige aanvallen die zware gevolgen kunnen hebben voor zowel moeder als kind. Monotherapie heeft daar waar mogelijk de voorkeur, aangezien therapie met meerdere anti-epileptica in verband kan worden gebracht met een hoger risico van aangeboren afwijkingen dan monotherapie, afhankelijk van de anti-epileptica die worden gebruikt.

Risico's verbonden aan gabapentine

Gabapentine passeert de placenta bij de mens.

Uit gegevens van een Scandinavische waarnemingsstudie van meer dan 1.700 zwangerschappen die in het eerste trimester aan gabapentine werden blootgesteld, bleek geen hoger risico van ernstige aangeboren afwijkingen of neurologische ontwikkelingsstoornissen onder de kinderen die waren blootgesteld aan gabapentine in vergelijking met de kinderen die niet waren blootgesteld en in vergelijking met de kinderen die waren blootgesteld aan pregabaline, lamotrigine en pregabaline of lamotrigine. Ook werd geen verhoogd risico op neurologische ontwikkelingsstoornissen waargenomen bij kinderen die tijdens de zwangerschap aan gabapentine werden blootgesteld.

Er bestaat beperkt bewijs voor een hoger risico van een laag geboortegewicht en vroeggeboorte, maar niet van doodgeboorte, SGA (small for gestational age), lage Apgar-score na 5 minuten en microcefalie bij pasgeborenen van vrouwen die werden blootgesteld aan gabapentine.

Bij dierproeven is reproductieve toxiciteit vastgesteld (zie rubriek 5.3).

Gabapentine kan tijdens het eerste trimester van de zwangerschap worden gebruikt indien klinisch noodzakelijk

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.

Borstvoeding

Gabapentine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Het effect op de zuigeling is onbekend en daarom is voorzichtigheid geboden bij de toediening van gabapentine aan zogende moeders. Gabapentine mag door moeders die borstvoeding geven alleen worden gebruikt als de voordelen duidelijk opwegen tegen de risico's.

Vruchtbaarheid

Er is geen effect op de vruchtbaarheid in dieronderzoek (zie rubriek 5.3).

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

Gabapentine kan de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen licht tot matig beïnvloeden. Gabapentine werkt in op het centrale zenuwstelsel en kan slaperigheid, duizeligheid en

andere verwante symptomen veroorzaken. Zelfs als deze ongewenste effecten slechts licht tot matig zijn, kan er gevaar zijn voor patiënten die een voertuig besturen of machines bedienen. Dit geldt vooral bij aanvang van de behandeling en na verhoging van de dosis.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen die zijn waargenomen gedurende klinische studies bij epilepsie (aanvullende therapie en monotherapie) en bij neuropathische pijn zijn in een enkele lijst hieronder weergegeven, gerangschikt naar klasse en frequentie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$). Als een bijwerking in verschillende frequenties in klinische studies is waargenomen, is deze ondergebracht bij de hoogst gerapporteerde frequentie.

Bijkomende bijwerkingen die gemeld zijn na het in de handel brengen, worden schuingedrukt opgenomen in onderstaande lijst met frequentie 'niet bekend' (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/Orgaanklassen	Bijwerkingen
<u><i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i></u>	
Zeer vaak	virale infectie
Vaak	pneumonie, luchtweginfectie, urineweginfectie, infectie, middenoorontsteking
<u><i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i></u>	
Vaak	leukopenie
Niet bekend	<i>trombocytopenie</i>
<u><i>Immuunsysteemaandoeningen</i></u>	
Soms	allergische reacties (bijvoorbeeld urticaria)
Niet bekend	<i>overgevoeligheidssyndroom (een systemische reactie met variabele manifestaties die koorts, huiduitslag, hepatitis, lymfadenopathie, eosinofilie, en soms andere tekenen en symptomen kunnen omvatten), anafylaxie (zie rubriek 4.4)</i>
<u><i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i></u>	
Vaak	anorexia, toegenomen eetlust
Soms	hyperglykemie (vaakst waargenomen bij patiënten met diabetes)
Zelden	hypoglykemie (vaakst waargenomen bij patiënten met diabetes)
Niet bekend	<i>hyponatriëmie</i>
<u><i>Psychische stoornissen</i></u>	
Vaak	vijandige gezindheid, verwarring en emotionele labiliteit, depressie, angststoornissen, nervositeit, abnormale gedachten
Soms	agitatie
Niet bekend	<i>suïcidale ideevorming, hallucinaties, geneesmiddelfhankelijkheid</i>
<u><i>Zenuwstelselaandoeningen</i></u>	
Zeer vaak	slaperigheid, duizeligheid, ataxie
Vaak	convulsies, hyperkinesie, dysartrie, amnesie, tremor, slapeloosheid, hoofdpijn, gevoelens van paresthesie, hypo-esthesie, abnormale coördinatie, nystagmus, toegenomen, afgenomen of afwezige reflexen
Soms	hypokinesie, geestelijke aftakeling
Zelden	bewustzijnsverlies

Systeem/Orgaanklassen	Bijwerkingen
Niet bekend	<i>andere bewegingsstoornissen (bijvoorbeeld choreoathetose, dyskinesie, dystonie)</i>
<u><i>Oogaandoeningen</i></u>	
Vaak	gezichtsstoornissen zoals amblyopie, diplopie
<u><i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i></u>	
Vaak	vertigo
Niet bekend	<i>tinnitus</i>
<u><i>Hartaandoeningen</i></u>	
Soms	hartkloppingen
<u><i>Bloedvataandoeningen</i></u>	
Vaak	hypertensie, vasodilatatie
<u><i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i></u>	
Vaak	dyspnoe, bronchitis, faryngitis, hoest, rhinitis
Zelden	ademdepressie
<u><i>Maagdarmstelselaandoeningen</i></u>	
Vaak	braken, misselijkheid, tandheelkundige afwijkingen, gingivitis, diarree, buikpijn, dyspepsie, obstipatie, droge mond of keel, flatulentie
Soms	dysfagie
Niet bekend	<i>pancreatitis</i>
<u><i>Lever- en galaandoeningen</i></u>	
Niet bekend	<i>hepatitis, geelzucht</i>
<u><i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i></u>	
Vaak	gezichtsoedeem, purpura vaak omschreven als kneuzingen tengevolge van lichamelijk trauma, huiduitslag, pruritus, acne
Niet bekend	<i>Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse, angio-oedeem, erythema multiforme, alopecia, huiduitslag door geneesmiddelen met eosinofilie en systemische symptomen (zie rubriek 4.4)</i>
<u><i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i></u>	
Vaak	artralgie, myalgie, rugpijn, spierschokken
Niet bekend	<i>rhabdomyolyse, myoclonus</i>
<u><i>Nier- en urinewegaandoeningen</i></u>	
Niet bekend	<i>acuut nierfalen, incontinentie</i>
<u><i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i></u>	
Vaak	impotentie
Niet bekend	<i>hypertrofie van de borsten, gynaecomastie, seksuele disfunctie (inclusief veranderingen in libido, ejaculatiestoornissen en anorgasmie)</i>
<u><i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i></u>	
Zeer vaak	vermoeidheid, koorts
Vaak	perifeer oedeem, abnormale gang, asthenie, pijn, malaise, influenzasyndroom
Soms	gegeneraliseerd oedeem
Niet bekend	<i>onttrekkingsverschijnselen*, pijn op de borst. Plotseling onverwacht</i>

Systeem/Orgaanklassen	Bijwerkingen
	<i>overlijden is gemeld, waarbij een oorzakelijk verband met de gabapentinebehandeling niet is vastgesteld</i>
<u>Onderzoeken</u>	
Vaak	afname van witte bloedcellen, gewichtstoename
Soms	verhoogde leverfunctietesten SGOT (AST), SGPT (ALT) en bilirubine
Niet bekend	<i>verhoogde creatinine-fosfokinase-bloedspiegel</i>
<u>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</u>	
Vaak	onopzettelijk letsel, botbreuk, schaafwonden
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, slapeloosheid, misselijkheid, pijn, transpiratie, tremor, hoofdpijn, depressie, abnormaal voelen, duizeligheid en malaise. 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).

Tijdens behandeling met gabapentine zijn er gevallen van acute pancreatitis gemeld. Het oorzakelijk verband met gabapentine is niet duidelijk (zie rubriek 4.4).

Als gevolg van eindstadium nierfalen bij patiënten die hemodialyse ondergaan is myopathie met verhoogde creatininekinasespiegels gemeld.

Luchtweginfecties, middenoorontsteking, convulsies en bronchitis zijn alleen in klinische studies bij kinderen gemeld. In klinische studies bij kinderen werd bovendien vaak melding gemaakt van agressief gedrag en hyperkinesieën.

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; e-mail: adr@fagg.be).

4.9 Overdosering

Er is geen acute, levensbedreigende toxiciteit waargenomen bij overdosering van gabapentine tot maximaal 49 g. Symptomen van overdosering waren duizeligheid, dubbel zien, onduidelijk praten, slaperigheid, bewustzijnsverlies, lethargie en milde diarree. Alle patiënten zijn met ondersteunende zorg volledig hersteld. Verminderde absorptie van gabapentine bij hogere doses kan de absorptie van het geneesmiddel bij overdosering beperken en zo toxiciteit door overdosering minimaliseren.

Overdosering met gabapentine, in het bijzonder in combinatie met andere CZS-depressiva, kan coma tot gevolg hebben.

Hoewel gabapentine door hemodialyse kan worden verwijderd, blijkt uit eerdere ervaringen dat dit meestal niet nodig is. Bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie kan hemodialyse echter geïndiceerd zijn.

Een oraal ingenomen dodelijke dosis gabapentine is niet gevonden bij muizen en ratten die doses tot 8000 mg per kg ontvingen. Tekenen van acute toxiciteit bij dieren zijn ataxie, moeilijke ademhaling, ptosis, hypoactiviteit en opwinding.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere pijnstillers en koortswerende middelen, ATC-code: N02BF01.

Werkingsmechanisme

Gabapentine dringt gemakkelijk in de hersenen door en voorkomt aanvallen in een aantal diersmodellen van epilepsie. Gabapentine heeft geen affiniteit met de GABAA- of GABAB-receptor en wijzigt het metabolisme van GABA niet. Het bindt zich in de hersenen niet aan andere receptoren voor neurotransmitters en gaat geen interactie aan met natriumkanalen. Gabapentine bindt zich met een hoge affiniteit aan de $\alpha 2\delta$ (alfa-2-delta)-subeenheid van spanningsafhankelijke calciumkanalen en er wordt verondersteld dat het binden aan een $\alpha 2\delta$ -subeenheid betrokken is bij het anti-aanvallen-effect van gabapentine bij dieren. Uitgebreid steekproefonderzoek doet geen andere drug targets vermoeden dan $\alpha 2\delta$.

Uit verscheidene preklinische modellen blijken er aanwijzingen dat de farmacologische activiteit van gabapentine kan worden gemedieerd door het binden aan $\alpha 2\delta$ door een reductie van de afgifte van stimulerende neurotransmitters in delen van het centrale zenuwstelsel. Deze activiteit zou de anti-aanvallen-activiteit van gabapentine kunnen verklaren. De relevantie van deze acties van gabapentine met betrekking tot de anticonvulsieve effecten bij mensen moet nog worden vastgesteld.

Gabapentine toont ook werkzaamheid in verscheidene preklinische pijnmodellen bij dieren. Specifieke binding van gabapentine aan de $\alpha 2\delta$ -subeenheid wordt verondersteld te resulteren in enkele verschillende acties die verantwoordelijk kunnen zijn voor de analgetische activiteit in diersmodellen. De analgetische activiteiten van gabapentine kunnen zowel in het ruggenmerg als in de hogere hersencentra plaatsvinden door interacties met afdalende/inhiberende pijnbanen. De relevantie van deze preklinische eigenschappen op de klinische werking bij mensen is onbekend.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Een klinische studie betreffende aanvullende behandeling van partiële aanvallen bij kinderen van 3 tot 12 jaar toonde een numerieke, maar niet statistisch significant verschil in de 50% responsratio ten gunste van de gabapentinegroep vergeleken met placebo. Additionele post-hoc analyses van de responsratio's per leeftijd liet geen statistisch significant effect van de leeftijd zien, noch als continue, noch als dichotome variabele (leeftijdsgroepen 3 – 5 en 6 – 12 jaar). De gegevens van deze additionele post-hoc analyse zijn in onderstaande tabel kort samengevat:

Respons ($\geq 50\%$ verbeterd) per behandeling en leeftijd MITT*-populatie			
Leeftijdscategorie	Placebo	Gabapentine	P-waarde
< 6 jaar	4/21 (19,0%)	4/17 (23,5%)	0,7362

6 tot 12 jaar	17/99 (17,2%)	20/96 (20,8%)	0,5144
---------------	---------------	---------------	--------

*De gemodificeerde intentie-tot-behandeling-populatie (MITT-populatie) werd gedefinieerd als alle patiënten, gerandomiseerd op studiemedicatie die ook evalueerbare aanvalsdagboeken beschikbaar hadden over 28 dagen gedurende zowel de normaalperiode als de dubbelblindfasen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening worden de piekplasmaconcentraties van gabapentine binnen 2 tot 3 uur bereikt. De biologische beschikbaarheid van gabapentine (de fractie van de geabsorbeerde dosis) heeft de neiging bij hogere doseringen af te nemen. De absolute biologische beschikbaarheid van een capsule van 300 mg bedraagt ongeveer 60%. Voedselinname, ook de inname van vetrijk voedsel, heeft geen klinisch significant effect op de farmacokinetiek van gabapentine.

Herhaalde toediening beïnvloedt de farmacokinetiek van gabapentine niet. Hoewel de plasmaconcentraties van gabapentine in klinische onderzoeken over het algemeen schommelen tussen 2 en 20 µg/ml, zijn dergelijke concentraties niet voorspellend voor de veiligheid en werkzaamheid. De farmacokinetische parameters vindt u in Tabel 3.

Tabel 3

OVERZICHT VAN DE GEMIDDELDE (%CV) STEADY-STATE FARMACOKINETISCHE PARAMETERS VAN GABAPENTINE NA TOEDIENING IEDERE 8 UUR

Farmacokinetische parameter	300 mg (N = 7)		400 mg (N = 14)		800 mg (N=14)	
	Gemiddeld	%CV	Gemiddeld	%CV	Gemiddeld	%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•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 plasmaconcentratie

t_{max} = Tijd om C_{max} te bereiken

T1/2 = Eliminatiehalfwaardetijd

AUC(0-8) = Steady state oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijdcurve van tijd 0 tot 8 uur na toediening

Ae% = Percentage van de dosering dat onveranderd in de urine is uitgescheiden van tijd 0 tot 8 uur na toediening

NA = Niet beschikbaar

Distributie

Gabapentine wordt niet aan plasma-eiwitten gebonden en heeft een verdelingsvolume van 57,7 liter. Bij patiënten met epilepsie bedraagt de gabapentineconcentratie in het cerebrosпинаal vocht ongeveer 20% van de corresponderende steady-state dal-plasmaconcentratie. Gabapentine wordt uitgescheiden in de moedermelk van zogende vrouwen.

Biotransformatie

Er is geen bewijs voor de metabolisatie van gabapentine bij mensen. Gabapentine induceert de hepatische mixed-function oxidase-enzymen die verantwoordelijk zijn voor het metabolisme van geneesmiddelen niet.

Eliminatie

Gabapentine wordt uitsluitend onveranderd geëlimineerd door renale excretie. De eliminatiehalfwaardetijd van gabapentine is gemiddeld 5 tot 7 uur en onafhankelijk van de dosis.

Bij oudere patiënten en patiënten met een verminderde nierfunctie is de plasmaklaring van gabapentine verlaagd. De eliminatiesnelheidsconstante, plasmaklaring en renale klaring van gabapentine zijn recht evenredig met de creatinineklaring.

Gabapentine wordt uit het plasma verwijderd door hemodialyse. Aanpassing van de dosering wordt aanbevolen voor patiënten met een verminderde nierfunctie en patiënten onder hemodialyse (zie rubriek 4.2).

De farmacokinetiek van gabapentine bij kinderen is vastgesteld bij 50 gezonde patiënten in de leeftijd van 1 maand tot 12 jaar. Over het algemeen is de plasmaconcentratie van gabapentine bij kinderen > 5 jaar gelijk aan de plasmaconcentratie bij volwassenen, indien gedoseerd in mg/kg. In een farmacokinetisch onderzoek bij 24 gezonde kinderen van 1 maand tot 48 maanden werden een ongeveer 30% lagere blootstelling (AUC), een lagere C_{max} en een hogere klaring per kilo lichaamsgewicht waargenomen in vergelijking met de beschikbare gegevens bij kinderen ouder dan 5 jaar.

Lineariteit/non-lineariteit

De biologische beschikbaarheid van gabapentine (de fractie van de geabsorbeerde dosis) neemt af bij hogere doseringen. Dit verleent non-lineariteit aan farmacokinetische parameters, waaronder de parameter voor biologische beschikbaarheid (F), bijv. $Ae\%$, CL/F , Vd/F . Eliminatie-farmacokinetiek (farmacokinetische parameters waarin F niet is opgenomen, zoals CLr en $T_{1/2}$) wordt het best omschreven door lineaire farmacokinetiek. De steady-state plasmaconcentraties van gabapentine kunnen worden voorspeld op basis van de gegevens na enkelvoudige toediening.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Carcinogenese

Gabapentine is gedurende twee jaar aan voedsel van muizen en ratten toegevoegd. De muizen ontvingen 200, 600 en 2000 mg/kg per dag en de ratten 250, 1000 en 2000 mg/kg per dag. Alleen bij mannelijke ratten werd bij de hoogste dosis een statistisch significante toename gezien van acinusceltumoren in de pancreas. De piekplasmaconcentraties van het geneesmiddel waren bij ratten bij 2000 mg/kg per dag tien keer hoger dan de plasmaconcentraties bij mensen bij 3600 mg per dag. De acinusceltumoren in de pancreas van ratten waren 'low-grade' maligniteiten, zonder invloed op de overleving en zonder metastasering of invasieve groei in het omringende weefsel. Identieke tumoren werden aangetroffen in de controlegroepen. Het is onduidelijk of de acinusceltumoren in de pancreas van mannelijke ratten relevant zijn voor het risico van carcinogeniciteit bij de mens.

Mutagenese

Gabapentine is niet genotoxisch gebleken. Gabapentine was niet mutageen bij verschillende standaard *in-vitro*-testen met cellen van bacteriën of zoogdieren. Gabapentine heeft, *in vivo* en *in vitro*, geen structurele chromosomale afwijkingen in cellen van zoogdieren geïnduceerd, en er is geen micronucleïvorming aangetroffen in het beenmerg van hamsters.

Verminderde vruchtbaarheid

Er zijn na toediening van doses tot 2000 mg/kg bij ratten geen nadelige effecten waargenomen op de vruchtbaarheid of reproductie. Dit is ongeveer vijf keer de maximale dagelijkse dosis voor mensen (op basis van mg/m² lichaamsoppervlakte).

Teratogenese

Gabapentine heeft in de nakomelingen van muizen, ratten en konijnen bij doses tot respectievelijk 50, 30 en 25 keer de dagelijkse dosis voor mensen (3600 mg) geen toename in het aantal afwijkingen veroorzaakt. Dit is respectievelijk vier, vijf en acht keer de dagelijkse dosis voor mensen op basis van mg/m².

Gabapentine heeft een vertraagde ossificatie van de schedel, ruggenwervels, voorpoten en achterpoten van knaagdieren geïnduceerd, wat duidt op groeiachterstand van de foetus. Deze effecten vonden plaats wanneer zwangere muizen oraal een dosis van 1000 of 3000 mg/kg per dag ontvingen tijdens de organogenese, en ratten een dosis van 2000 mg/kg vóór en tijdens het paren en gedurende de volledige dracht. Deze doses bedragen ongeveer een tot vijf keer de dosis voor mensen, 3600 mg, op basis van mg/m².

Er zijn geen effecten waargenomen bij zwangere muizen die 500 mg/kg per dag ontvingen (ongeveer de helft van de dagelijkse dosis voor mensen, op basis van mg/m²).

Een toename van hydro-ureter en/of hydronefrose is waargenomen bij ratten die in een vruchtbaarheids- en algemene reproductiestudie 2000 mg/kg per dag ontvingen, bij ratten die in een teratologiestudie 1500 mg/kg per dag ontvingen en bij ratten die in een perinataal en postnataal onderzoek 500, 1000 en 2000 mg/kg per dag ontvingen. De significantie van deze uitkomsten is niet bekend, maar zij worden geassocieerd met een vertraagde ontwikkeling. Deze doses bedragen ongeveer een tot vijf keer de dosis voor mensen, 3600 mg, op basis van mg/m².

In een teratologiestudie bij konijnen waarbij de voedsters tijdens de organogenese 60, 300 en 1500 mg/kg per dag ontvingen, is een toename waargenomen van verlies van foetussen na implantatie. Deze doses bedragen ongeveer 0,3 tot acht keer de dosis voor mensen, 3600 mg, op basis van mg/m². De veiligheidsmarges zijn onvoldoende om een risico op deze effecten bij mensen uit te sluiten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Elke harde capsule bevat de volgende hulpstoffen: lactosemonohydraat, maïszetmeel en talk.

Capsulewand: gelatine, gezuiverd water en natriumlaurilsulfaat.

De harde capsules van 100 mg bevatten de kleurstof E171 (titaniumdioxide), de harde capsules van 300 mg bevatten de kleurstoffen E171 (titaniumdioxide) en E172 (geel ijzeroxide) en de harde capsules van 400 mg bevatten de kleurstoffen E171 (titaniumdioxide) en E172 (geel ijzeroxide en rood ijzeroxide).

De drukinkt die op alle harde capsules wordt gebruikt bevat schellak, E171 (titaniumdioxide) en E132 (indigokarmijnaluminiumlak).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC/aluminium blisterverpakkingen:

Verkrijgbaar in verpakkingen van 20, 30, 50, 60, 84, 90, 98, 100, 200, 500, 1000 capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Viatrix Healthcare, Terhulpssteenweg 6A, B-1560 Hoeilaart.

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

Harde capsules 100 mg: BE181151

Harde capsules 300 mg: BE181142

Harde capsules 400 mg: BE181133

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

Harde capsules 100 mg: 04/03/1997

Harde capsules 300 mg: 04/03/1997

Harde capsules 400 mg: 04/03/1997

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

12/2023

Datum van goedkeuring: 02/2024