

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Gabapentine EG 100 mg harde capsules

Gabapentine EG 300 mg harde capsules

Gabapentine EG 400 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke 100 mg capsule, hard bevat 100 mg gabapentine.

Elke 300 mg capsule, hard bevat 300 mg gabapentine.

Elke 400 mg capsule, hard bevat 400 mg gabapentine.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke 100 mg capsule, hard bevat 22,50 mg lactose.

Elke 300 mg capsule, hard bevat 67,50 mg lactose.

Elke 400 mg capsule, hard bevat 90,00 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsules.

Gabapentine EG 100 mg harde capsules:

harde gelatinecapsules (grootte 3) met wit opaak capsulelichaam en -hoofd.

Gabapentine EG 300 mg harde capsules:

harde gelatinecapsule (grootte 1) met geel opaak capsulelichaam en -hoofd.

Gabapentine EG 400 mg harde capsules:

harde gelatinecapsule (grootte 0) met oranje opaak capsulelichaam en -hoofd.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Epilepsie

Gabapentine 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).

Gabapentine 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

Gabapentine 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. Doseringinstructies voor kinderen onder de 12 jaar worden verderop in deze rubriek gegeven onder een aparte ondertitel.

Tabel 1		
DOSERINGSSCHEMA – INITIËLE TITRATIE		
Dag 1	Dag 2	Dag 3
eenmaal daags 300 mg	tweemaal daags 300 mg	driemaal daags 300 mg

Stopzetten van Gabapentine EG

Wanneer het gebruik van gabapentine moet worden stopgezet, moet dit geleidelijk worden uitgevoerd, over een periode van minstens één week onafhankelijk van de indicatie en zoals gangbaar in de huidige klinische praktijk.

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 was 900 tot 3600 mg per dag een effectieve dosis. 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 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 minstens één week worden opgebouwd. Voor een dosis van 2400 mg per dag moeten minstens twee weken worden uitgetrokken, en voor een dosis van 3600 mg per dag minstens 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 afzonderlijke doses worden ingenomen. Om te voorkomen dat er alsnog een epileptische aanval optreedt, mag de periode tussen twee doses niet langer zijn dan 12 uur.

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 afzonderlijke doses 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 middelen 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 minstens één week worden opgebouwd. Voor een dosis van 2400 mg per dag moeten minstens twee weken worden uitgetrokken, en voor een dosis van 3600 mg per dag minstens 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.

Bejaarden (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 voorkomen.

Nierinsufficiëntie

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

Tabel 2	
DOSIS GABAPENTINE BIJ VOLWASSENEN OP BASIS VAN DE 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 in drie verdeelde doses worden ingenomen. De verlaagde dosis geldt voor patiënten met een verminderde nierfunctie (creatinineklaring <79 ml/min).

^b 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 (bijv. patiënten met een creatinineklaring van 7,5 ml/min dienen 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 met of zonder voedsel gegeven worden en moet in zijn geheel ingeslikt worden met voldoende vloeistof (bijv. 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*)

In zeldzame gevallen 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 en onmiddellijk medische hulp in te roepen als zij tekenen of symptomen van anafylaxie ervaren (zie rubriek 4.8).

Suïcidale ideeën en suïcidaal gedrag

Suïcidale ideeën en suïcidaal gedrag werden gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met anti-epileptica voor verschillende indicaties. Een meta-analyse van gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoeken naar anti-epileptica wees ook op een licht toegenomen risico op suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag. Het mechanisme achter dit risico is niet gekend. Gevallen van suïcidale ideeën en suïcidaal gedrag zijn waargenomen bij patiënten die met gabapentine werden behandeld in de postmarketingervaring (zie rubriek 4.8).

Patiënten (en zorgverleners van patiënten) moet worden aangeraden medisch advies in te winnen indien er tekenen van suïcidale gedachten of suïcidaal gedrag optreden. Patiënten dienen gecontroleerd te worden op tekenen die wijzen op suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag, en een geschikte behandeling dient te worden overwogen. Stopzetting van de behandeling met gabapentine moet worden overwogen in geval van suïcidale ideeën 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 één anti-epilepticum gebruiken, hebben pogingen om gelijktijdig toegediende anti-epileptica te stoppen teneinde te komen tot gabapentinemonotherapie 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.

De behandeling met gabapentine werd geassocieerd met duizeligheid en slaperigheid, wat het optreden van accidentele verwondingen (vallen) bij de bejaarde bevolking kan doen toenemen. Postmarketing werden tevens gevallen gerapporteerd van verwarring, bewustzijnsverlies en mentale achteruitgang. Daarom dient patiënten geadviseerd te worden voorzichtig te zijn tot ze vertrouwd zijn met de potentiële effecten van het geneesmiddel.

Gelijktijdig gebruik met opioïden

Patiënten die een gelijktijdige behandeling met opioïden nodig hebben, dienen nauwgezet geobserveerd te worden op tekenen van centraal zenuwstelsel (CZS) depressie, zoals slaperigheid, sedatie en ademhalingsdepressie. Bij patiënten die tegelijk gabapentine en morfine gebruiken, kunnen stijgingen van de gabapentineconcentraties optreden. Indien nodig dient de dosis gabapentine of opioïden te worden verlaagd (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.

Bejaarden (ouder dan 65 jaar)

Er zijn met gabapentine geen systematische onderzoeken verricht bij patiënten van 65 jaar en 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, kans op 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 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 geneesmiddelaafhankelijkheid (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.

Gabapentine EG harde capsules bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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 bij patiënten die een gelijktijdige behandeling met opioïden nodig hebben goed worden gelet op tekenen van CZS-depressie zoals slaperigheid, sedatie en ademhalingsdepressie en 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 tot 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

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.

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

Het risico van geboortefwijkingen is voor kinderen van moeders die behandeld worden met anti-epileptica twee tot drie keer hoger dan normaal. Veel voorkomende geboortefwijkingen zijn een hazenlip, cardiovasculaire afwijkingen en neuralebuisdefecten. Therapie met meerdere anti-epileptica kan in verband worden gebracht met een hoger risico van aangeboren afwijkingen dan monotherapie. Het is daarom van belang daar waar mogelijk monotherapie toe te passen. Vrouwen die een grote kans hebben om zwanger te worden of vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten geadviseerd worden door een specialist. Voor vrouwen die van plan zijn zwanger te worden, moet de noodzaak van behandeling met anti-epileptica worden beoordeeld. Anti-epileptische therapie mag niet plotseling worden stopgezet, daar dit kan leiden tot ernstige aanvallen die zware gevolgen kunnen hebben voor zowel moeder als kind. Ontwikkelingsachterstanden worden bij kinderen van moeders met epilepsie nauwelijks geconstateerd. Het is niet mogelijk de oorzaak van een eventuele ontwikkelingsachterstand te differentiëren naar genetische of sociale factoren, epilepsie bij de moeder of blootstelling aan anti-epileptica.

Risico's verbonden aan gabapentine

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van gabapentine bij zwangere vrouwen.

Bij dierproeven is reproductieve toxiciteit vastgesteld (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor mensen is niet bekend. Gabapentine mag uitsluitend tijdens de zwangerschap worden gebruikt als de mogelijke voordelen voor de moeder duidelijk opwegen tegen de mogelijke risico's voor de foetus.

Vanwege de epilepsie en het gelijktijdige gebruik van andere anti-epileptica tijdens de gerapporteerde zwangerschappen kunnen er geen definitieve conclusies worden getrokken over een verhoogd risico van aangeboren afwijkingen bij inname van gabapentine tijdens de zwangerschap.

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

Experimenteel onderzoek bij dieren wijst niet op een effect op de vruchtbaarheid (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 of 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 ongewenste reacties 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 ($\geq 1/1.000$, $\leq 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $\leq 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$). Als een ongewenste reactie in verschillende frequenties in klinische studies is waargenomen, is deze ondergebracht bij de hoogst gerapporteerde frequentie.

Bijkomende reacties gerapporteerd in post-marketing onderzoek werden schuingedrukt ingevoerd in de onderstaande lijst als frequentie 'niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)'.

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Infecties en parasitaire aandoeningen

Zeer vaak: virale infectie
Vaak: pneumonie, luchtweginfectie, urineweginfectie, infectie, middenoorontsteking

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Vaak: leukopenie
Niet bekend: trombocytopenie

Immuunsysteemaandoeningen

Soms: allergische reacties (bijv. urticaria)
Niet bekend: 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)

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: anorexia, toegenomen eetlust
Soms: hyperglykemie (meestal waargenomen bij patiënten met diabetes)
Zelden: hypoglykemie (meestal waargenomen bij patiënten met diabetes)
Niet bekend: hyponatriëmie

Psychische stoornissen

Vaak: vijandigheid, verwarring en emotionele labiliteit, depressie, angststoornissen, nervositeit, abnormale gedachten
Soms: agitatie
Niet bekend: hallucinaties, suïcidale ideeën, geneesmiddelfafhankelijkheid

Zenuwstelselaandoeningen

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, mentale achteruitgang
Zelden: bewustzijnsverlies
Niet bekend: andere bewegingsstoornissen (bijvoorbeeld choreoathetose, dyskinesie, dystonie)

Oogaandoeningen

Vaak: gezichtsstoornissen zoals amblyopie, diplopie

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Vaak: vertigo

Niet bekend: *tinnitus*

Hartaandoeningen

Soms: hartkloppingen

Bloedvataandoeningen

Vaak: hypertensie, vasodilatatie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: dyspnoe, bronchitis, faryngitis, hoest, rinitis

Zelden: ademdepressie

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: braken, misselijkheid, tandheelkundige afwijkingen, gingivitis, diarree, buikpijn, dyspepsie, obstipatie, droge mond of keel, flatulentie

Soms: dysfagie

Niet bekend: *pancreatitis*

Lever- en galaandoeningen

Niet bekend: *hepatitis, geelzucht*

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: gezichtsoedeem, purpura vaak omschreven als kneuzingen ten gevolge van lichamelijk trauma, huiduitslag, pruritus, acne

Niet bekend: Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse, toxicodermie met eosinofilie en systemische verschijnselen (zie rubriek 4.4), erythema multiforme, angio-oedeem, alopecia

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Vaak: artralgie, myalgie, rugpijn, spierschokken

Niet bekend: *rabdomyolyse, myoclonus*

Nier- en urinwegaandoeningen

Niet bekend: *acuut nierfalen, incontinentie*

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Vaak: impotentie

Niet bekend: *borsthypertrofie, gynaecomastie, seksuele dysfunctie (inclusief veranderingen in libido, ejaculatiestoornissen en anorgasmie)*

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: vermoeidheid, koorts

Vaak: perifere oedeem, abnormale gang, asthenie, pijn, malaise, influenzasyndroom

Soms: gegeneraliseerd oedeem

Niet bekend: *onttrekkingsverschijnselen**

* 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 (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).

Onderzoeken

Vaak: afname van witte bloedcellen, gewichtstoename
Soms: verhoogde leverfunctietesten: SGOT (AST), SGPT (ALT) en bilirubine
Niet bekend: *verhoging van de creatinine-fosfokinasewaarden in het bloed*

Letsels en intoxicaties

Vaak: onopzettelijk letsel, botbreuk, schaafwonden
Soms: vallen

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

Bij hemodialyse-patiënten ten gevolge van eindstadium nierfalen, werd myopathie met verhoogde waarden van creatinekinase gerapporteerd.

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:

België:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - www.fagg.be - Afdeling Vigilantie : Website: www.eenbijwerkingmelden.be - E-mail: adr@fagg-afmps.be.

Luxemburg:

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

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

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 anti-epileptica, ATC-code: N03AX12

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 niet aan andere receptoren voor neurotransmitters in de hersenen 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 antiaanvalleneffect van gabapentine bij dieren. Uitgebreid steekproefonderzoek doet geen andere drug targets vermoeden dan $\alpha 2\delta$.

Uit verscheidene preklinische modellen blijken er aanwijzingen te zijn 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 kan de antiaanvallenactiviteit van gabapentine 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 numeriek, 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 lieten 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 3 samengevat:

Tabel 3			
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 à 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 de werkzaamheid. De farmacokinetische parameters vindt u in Tabel 4.

Tabel 4

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)
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 plasmaconcentratie

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

T_{1/2} = 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 cerebrospinaal vocht ongeveer 20% van de corresponderende steady-state dalplasmaconcentratie. 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 boven 5 jaar gelijk aan de plasmaconcentratie bij volwassenen, indien gedoseerd in mg/kg. In een farmacokinetisch onderzoek bij 24 gezonde pediatrie patiënten 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. Gelijkaardige 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 micronucleïevorming 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/m^2 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 ten opzichte van de controlegroepen. 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 500, 1000 of 2000 mg/kg vóór en tijdens het paren en gedurende de volledige dracht. Deze doses bedragen ongeveer één 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 ze worden geassocieerd met een vertraagde ontwikkeling. Deze doses bedragen ook ongeveer één tot vijf keer de dosis voor mensen, 3600 mg, op basis van mg/m².

In een teratologiestudie bij konijnen die 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 een vierde tot acht keer de dosis voor mensen, 3600 mg, op basis van mg/m².

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule-inhoud:

lactose
Maïszetmeel
Talk

Capsuleomhulsel:

Gelatine
Titaandioxide (E171)
Gabapentine EG 300 mg harde capsules bevat ook:
ijzeroxide geel (E 172)
Gabapentine EG 400 mg harde capsules bevat ook:
ijzeroxide geel (E 172)
ijzeroxide rood (E 172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Blisterverpakking van PVC/Aluminium: 3 jaar

Fles van hoge dichtheid polyethyleen (HDPE): 3 jaar

Houdbaarheid tijdens gebruik:

Fles van hoge dichtheid polyethyleen (HDPE): 12 weken

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Fles van hoge dichtheid polyethyleen (HDPE): De fles zorgvuldig gesloten houden.

Blisterverpakking van PVC/Aluminium: Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking van PVC/Aluminium of fles van hoge dichtheid polyethyleen (HDPE) met een dop van polypropyleen (PP). De dichtingsring is gemaakt van polystyreenschuim dat aan één kant bedekt is met een drukgevoelige kleefstof (EvaWax).

Verpakkingsgrootten:

Blisterverpakking van PVC/Aluminium:

5, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 42, 50, 56, 60, 70, 84, 90, 98, 100, 112, 120, 140, 150, 200 (2x100), 210, 250, 300, 400, 500, 1000 capsules

Enkel als ziekenhuisverpakking: 500 (5x100), 1000 (10x100) capsules.

Eenheidsdosis: 20x1, 60x1, 100x1 capsule.

Fles van hoge dichtheid polyethyleen (HDPE):

50, 100, 250 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

EG (Eurogenerics) NV

Heizel Esplanade b22

1020 Brussel

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

Gabapentine EG 100 mg harde capsules (blisterverpakking):	BE268003
Gabapentine EG 100 mg harde capsules (fles):	BE268021
Gabapentine EG 300 mg harde capsules (blisterverpakking):	BE268046
Gabapentine EG 300 mg harde capsules (fles):	BE268064
Gabapentine EG 400 mg harde capsules (blisterverpakking):	BE268082
Gabapentine EG 400 mg harde capsules (fles):	BE268107

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11/10/2004.

Datum van laatste verlenging: 05/08/2009.

10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 06/2024.

Datum van herziening van de tekst: 03/2024.