

Gabapentine Aurobindo 100, 300 & 400 mg, capsules, hard RVG 100396 & 100398 & 100399	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2009 Pag. 1 van 18

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Gabapentine Aurobindo 100 mg, capsules, hard
Gabapentine Aurobindo 300 mg, capsules, hard
Gabapentine Aurobindo 400mg, capsules, hard

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

Capsule, hard

Gabapentine Aurobindo 100 mg capsules, hard met de opdruk 'D' op een witte bovenkant en '02' op een witte onderkant, met wit tot gebroken wit kristallijn poeder.

Gabapentine Aurobindo 300 mg capsules, hard met de opdruk 'D' op een gele bovenkant en '03' op een gele onderkant, met wit tot gebroken wit kristallijn poeder.

Gabapentine Aurobindo 400 mg capsules, hard met de opdruk 'D' op een oranje bovenkant en '04' op een oranje onderkant, met wit tot gebroken wit kristallijn poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Epilepsie

Gabapentine Aurobindo 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 Aurobindo 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 Aurobindo 100, 300 & 400 mg, capsules, hard RVG 100396 & 100398 & 100399	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	
	Rev.nr. 2009 Pag. 2 van 18

Gabapentine Aurobindo is geïndiceerd voor de behandeling van perifere neuropathische pijn, zoals pijnlijke diabetische neuropathie en posttherpetische 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 apart subkopje.

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

Stoppen met gabapentine

In overeenstemming met de huidige klinische praktijk wordt, als gabapentine gestopt moet worden, geleidelijke vermindering gedurende minimaal 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 behandelend 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 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 verder worden verhoogd in stappen van 300 mg per dag, tot de maximale dosering van 3600 mg per dag is bereikt. Voor sommige patiënten kan een langzamere titratie van de dosis gabapentine meer geschikt zijn. Een dosering van 1800 mg per

dag moet in minimaal één week worden opgebouwd. Voor een dosering van 2400 mg per dag moet minimaal twee weken worden uitgetrokken, en voor een dosering van 3600 mg per dag minimaal drie weken. In langdurige, open-label klinische onderzoeken is gebleken dat doseringen tot 4800 mg per dag goed worden verdragen. De totale dagelijkse dosering 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 startdosering ligt op 10 tot 15 mg/kg per dag en de effectieve dosering wordt bereikt door in een periode van ongeveer drie dagen verder op te bouwen. De effectieve dosering gabapentine voor kinderen van 6 jaar en ouder is 25 tot 35 mg/kg per dag. In een langdurig klinisch onderzoek bleek een dosering tot 50 mg/kg per dag goed te worden verdragen. De totale dagelijkse dosering moet verdeeld over drie giften worden ingenomen. De maximumperiode tussen twee doses mag niet langer dan 12 uur zijn.

Gabapentine Aurobindo 100, 300 & 400 mg, capsules, hard RVG 100396 & 100398 & 100399	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	
	Rev.nr. 2009 Pag. 3 van 18

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 startdosering 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 verder worden verhoogd in stappen van 300 mg per dag, tot de maximale dosering van 3600 mg per dag is bereikt. Voor sommige patiënten kan een langzamere titratie van de dosis gabapentine meer geschikt zijn. Een dosering van 1800 mg per dag moet in minimaal één week worden opgebouwd. Voor een dosering van 2400 mg per dag moet minimaal twee weken worden uitgetrokken, en voor een dosering 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 behandelend 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 dosering ^a (mg/dag)
≥80	900-3600
50-79	600-1800
30-49	300-900
15-29	150 ^b -600

Gabapentine Aurobindo 100, 300 & 400 mg, capsules, hard RVG 100396 & 100398 & 100399	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2009 Pag. 4 van 18

- a De totale dagelijkse dosering moet verdeeld over de dag in drie giften worden ingenomen. De verlaagde dosering geldt voor patiënten met een verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 79 ml/min).
- b De dagelijkse dosis van 150 mg moet om de dag worden toegediend als 300 mg
- c Verlaag de dagelijkse dosering 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 dosering 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 ingeslikt 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

Toxicodermie met eosinofilie en systemische verschijnselen (DRESS)

Ernstige, levensbedreigende, systemische overgevoeligheidsreacties, zoals toxicodermie met eosinofilie en systemische verschijnselen (DRESS), zijn gemeld bij patiënten die anti-epileptica gebruiken, waaronder gabapentine (zie rubriek 4.8).

Hierbij dient te worden opgemerkt dat vroege verschijnselen van overgevoeligheid, zoals koorts of

Gabapentine Aurobindo 100, 300 & 400 mg, capsules, hard RVG 100396 & 100398 & 100399	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2009 Pag. 5 van 18

lymfadenopathie, aanwezig kunnen zijn zonder dat er sprake is van uitslag. Als dergelijke tekenen of symptomen aanwezig zijn, dient de patiënt onmiddellijk te worden onderzocht. Gabapentine dient te worden stopgezet als een alternatieve etiologie voor de tekenen of symptomen niet kan worden vastgesteld.

Anafylaxie

Gabapentine kan anafylaxie veroorzaken. Tot de tekenen of symptomen van gemelde gevallen behoren moeilijk ademen, zwelling van lippen, keel en tong, en hypotensie die spoedbehandeling vereist. Patiënten dienen geïnstrueerd te worden dat ze dienen te stoppen met het gebruik van gabapentine en direct medische hulp dienen te zoeken als ze tekenen of symptomen van anafylaxie ervaren (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 en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een toegenomen risico voor gabapentine niet uit.

Patiënten moeten daarom nauwkeurig gecontroleerd worden op verschijnselen van suïcidale ideevorming en gedrag en een geschikte behandeling dient te worden overwogen. Patiënten (en hun verzorgers) moeten erop gewezen worden dat indien er zich verschijnselen van suïcidale ideevorming of gedrag voordoen er medisch advies ingewonnen moet worden.

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).

Epileptische aanvallen

Hoewel niet bewezen is dat zich ernstige aanvallen kunnen voordoen bij het staken van 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.

Gabapentine Aurobindo 100, 300 & 400 mg, capsules, hard RVG 100396 & 100398 & 100399	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2009 Pag. 6 van 18

Gabapentine behandeling is in verband gebracht met duizeligheid en slaperigheid, waardoor het optreden van ongelukken (vallen) zou kunnen toenemen. Er zijn ook post-marketing meldingen van verlies van bewustzijn, verwardheid en geestelijke stoornis. Daarom moet patiënten worden aangeraden voorzichtig te zijn tot ze vertrouwd zijn met de mogelijke effecten van het geneesmiddel.

Gelijktijdig gebruik met opioïden

Patiënten die een gelijktijdige behandeling met opioïden nodig hebben, dienen nauwlettend te worden geobserveerd voor tekenen van depressie van het centraal zenuwstelsel (CZS), zoals slaperigheid, sedatie en onderdrukte ademhaling. Patiënten die gabapentine gelijktijdig gebruiken met morfine kunnen verhoogde gabapentineconcentraties ervaren. Indien nodig dient de dosis gabapentine of de dosis 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.

Ouderen (65 jaar of ouder)

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.

Misbruik en afhankelijkheid

Gevallen van misbruik en afhankelijkheid zijn gerapporteerd in de post-marketing database. Beoordeel patiënten zorgvuldig op een voorgeschiedenis van drugs- en geneesmiddelenmisbruik en controleer ze op tekenen van gabapentine-misbruik, bijv. geneesmiddelzoekend gedrag, stijgende dosering, en tolerantieontwikkeling.

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

Gabapentine Aurobindo 100, 300 & 400 mg, capsules, hard RVG 100396 & 100398 & 100399	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	
	Rev.nr. 2009 Pag. 7 van 18

principe, zoals de biureetmethode, turbidimetrische methode of kleurstofbinding, of direct te meten met een van deze alternatieve methodes.

Let op! De HDPE-fles bevat droogmiddel. Niet doorslikken.

Hulpstoffen

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

Er bestaan zowel spontane meldingen als casuïstiek in de literatuur over onderdrukte ademhaling en/of sedatie bij het gebruik van gabapentine en opioïden. In enkele van deze casussen beschouwden de auteurs dit als een bijzondere reden tot bezorgdheid over de combinatie van gabapentine en opioïden, vooral bij oudere 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. Om die reden dient bij patiënten die een gelijktijdige behandeling met opioïden nodig hebben, goed te worden gelet op tekenen van CZS-depressie, zoals slaperigheid, sedatie en onderdrukte ademhaling. Indien nodig dient de dosis gabapentine of de dosis van het opioïde te 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 magnesiumbevattende 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

Gabapentine Aurobindo 100, 300 & 400 mg, capsules, hard RVG 100396 & 100398 & 100399	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2009 Pag. 8 van 18

Het risico van geboortefwijkingen is voor kinderen van moeders die behandeld worden met anti-epileptica twee tot drie keer hoger dan normaal. De meest 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

Gabapentine passeert de menselijke placenta.

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

Bij dierproeven is reproductietoxiciteit 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 oorzakelijke 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

Uit dieronderzoek is geen effect op de vruchtbaarheid gebleken (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 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,

Gabapentine Aurobindo 100, 300 & 400 mg, capsules, hard RVG 100396 & 100398 & 100399	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2009 Pag. 9 van 18

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 ongewenste reactie in verschillende frequenties in klinische studies is waargenomen, is deze ondergebracht bij de hoogst gerapporteerde frequentie.

Aanvullende bijwerkingen die postmarketing gemeld zijn, worden schuingedrukt opgenomen in onderstaande lijst met frequentie 'Niet bekend' (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep zijn de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse

Bijwerkingen

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 (bijvoorbeeld urticaria)

Niet bekend

overgevoeligheidssyndroom, *(een systemische reactie die koorts, huiduitslag, hepatitis, lymfadenopathie, eosinofilie, en soms ook andere klachten en symptomen kan omvatten)*, anafylaxie (zie rubriek 4.4)

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak

anorexia, toegenomen eetlust

Soms

hyperglycemie (vaak bij patienten met diabetes)

Zelden

hypoglycemie (vaak bij patienten met diabetes)

Niet bekend

hyponatriëmie

Psychische stoornissen

Vaak

vijandige gezindheid, verwarring en emotionele labiliteit, depressie, angst, nervositeit, abnormale gedachten

Soms

agitatie

Niet bekend

hallucinaties

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak

slaperigheid, duizeligheid, ataxie

Vaak

convulsies, hyperkinesie, dysartrie, amnesie, tremor, slapeloosheid, hoofdpijn, gevoelens van paresthesie, hypoesthesie, abnormale coördinatie, nystagmus, toegenomen, afgenomen of afwezige reflexen

Soms

hypokinesie, mentale stoornis

Gabapentine Aurobindo 100, 300 & 400 mg, capsules, hard RVG 100396 & 100398 & 100399	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2009 Pag. 10 van 18

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-johnsonsyndroom, angio-oedeem, erythema multiforme, alopecia, , toxicodermie met eosinofilie en systemische verschijnselen
(zie rubriek 4.4)	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Vaak	artralgie, myalgie, rugpijn, spierschokken
Niet bekend	<i>rabdomyolyse, myoclonus</i>
Nier- en urinewegaandoeningen	
Niet bekend	acuut nierfalen, incontinentie

Gabapentine Aurobindo 100, 300 & 400 mg, capsules, hard RVG 100396 & 100398 & 100399	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2009 Pag. 12 van 18

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. Verschijnselen 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: N03 AX 12

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 $\alpha 2\delta$ (alfa2-delta) subeenheid van spanningsafhankelijke calciumkanalen. 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 diersmodellen. 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.

Gabapentine Aurobindo 100, 300 & 400 mg, capsules, hard RVG 100396 & 100398 & 100399	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2009 Pag. 13 van 18

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 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 (≥ 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 naar studiemedicatie, die ook evalueerbare aanvalsdagboeken beschikbaar hadden over 28 dagen gedurende zowel de baseline- 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 of de 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} (u)	2,7	(18)	2,1	(54)	1,6	(76)
T _{1/2} (u)	5,2	(12)	10,8	(89)	10,6	(41)
AUC (0-t) (µg•u/ml)	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
Ae% (%)	NA	NA	47,2	(25)	34,4	(37)

Gabapentine Aurobindo 100, 300 & 400 mg, capsules, hard RVG 100396 & 100398 & 100399	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2009 Pag. 14 van 18

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

Verdeling

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 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 farmacokinetiek studie bij 24 gezonde kinderen in de leeftijd van 1 tot 48 maanden, is een ongeveer 30% lagere blootstelling (AUC), lagere C_{max} en hogere klaring per lichaamsgewicht waargenomen in vergelijking met beschikbare gerapporteerde data 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 , V_d/F . Eliminatie-farmacokinetiek (farmacokinetische parameters waarin F niet is opgenomen, zoals CL_r en $T_{1/2}$) wordt het best

Gabapentine Aurobindo 100, 300 & 400 mg, capsules, hard RVG 100396 & 100398 & 100399	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2009 Pag. 15 van 18

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 mannelijke 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 doseringen 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

Gabapentine Aurobindo 100, 300 & 400 mg, capsules, hard RVG 100396 & 100398 & 100399	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	
	Rev.nr. 2009 Pag. 16 van 18

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 zwangere 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. De veiligheidsmarges zijn onvoldoende om het risico van deze effecten bij mensen uit te sluiten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule-inhoud:
Maïszetmeel Talk

Capsulewand:
100 mg:
Titaniumdioxide (E171)
Natriumlaurylsulfaat
Gelatine

300 mg:
Geel ijzeroxide (E172)
Titaniumdioxide (E171)
Natriumlaurylsulfaat
Gelatine

400 mg:
Rood ijzeroxide (E172)
Geel ijzeroxide (E172)
Titaniumdioxide (E171)
Natriumlaurylsulfaat
Gelatine

Inkt capsule:
Schellak
Propyleenglycol

Zwart ijzeroxide
Kaliumhydroxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Gabapentine Aurobindo 100, 300 & 400 mg, capsules, hard RVG 100396 & 100398 & 100399	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2009 Pag. 17 van 18

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Houdbaarheid na openen van HDPE-fles: 12 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Blisterverpakking: Bewaren in de originele verpakking.

HDPE-flesverpakking: Bewaren in de originele verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

B blister doorzichtige PVC/PVDC - aluminiumfolie verpakkingen van:

100 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 en 200 harde capsules.

300 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 en 200 harde capsules.

400 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 200 en 300 harde capsules.

HDPE-fles met polypropyleen dop met droogmiddel (silicagel):

100 mg: 100, 200 en 1000 harde capsules.

300 mg: 100, 200 en 1000 harde capsules.

400 mg: 100, 200, 300 en 500 harde 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

Aurobindo Pharma B.V.

Baarnsche Dijk 1

3741 LN, Baarn

Nederland

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

Gabapentine Aurobindo 100 mg, capsules, hard – RVG 100396

Gabapentine Aurobindo 300 mg, capsules, hard – RVG 100398

Gabapentine Aurobindo 400 mg, capsules, hard – RVG 100399

Gabapentine Aurobindo 100, 300 & 400 mg, capsules, hard RVG 100396 & 100398 & 100399	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2009 Pag. 18 van 18

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

Datum van eerste verlenging van de vergunning: 07 februari 2011

Datum van laatste verleging: 30 oktober 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.4, 4.6 en 5.3; 29 maart 2021